Über fetale Hormone.

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia legendi

der

hohen medizinischen Fakultät der Universität Rostock

im Februar 1913 vorgelegt

von

Dr. med. Bruno Wolff,
Assistent am pathologischen Institut der Universität Rostock.

Jena
Gustav Fischer
1913

Über fetale Hormone.

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia legendi

der

hohen medizinischen Fakultät der Universität Rostock

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

im Februar 1913 vorgelegt

von

Dr. med. Bruno Wolff,
Assistent am pathologischen Institut der Universität Rostock.

Jena
Gustav Fischer
1913

Sonderabzug aus

Handbuch der Biochemie.

Herausgegeben von Prof. Dr. **C. Oppenheimer.**

Ergänzungsband. 1913.

Einleitung.

In einer früheren Arbeit habe ich[1]) eine Darstellung der Lehre vom Fruchtwasser zu geben versucht. In der alten Frage, ob das Fruchtwasser mütterlicher oder fetaler Herkunft sei, bin ich zu dem Schlusse gelangt, daß sowohl das Amnios-, wie das Allantoiswasser lediglich als ein Produkt des Fetus, und zwar im wesentlichen als ein fetales Sekret aufzufassen ist. Im speziellen bin ich dabei auf die Frage eingegangen, welchen Anteil an der Bereitung dieses Sekretes das amniotische Epithel und die fetalen Nieren nehmen. (Vgl. auch Bruno Wolff 2—5).)

Handelte es sich in dem soeben erwähnten Kapitel somit um ein Produkt des Fetus, das in die Reihe der „äußeren" Sekrete zu zählen ist, so wollen wir im folgenden erörtern, welche Rolle während des Fetallebens die sog. „innere Sekretion" spielt.

Auf die Bedeutung der Lehre von der inneren Sekretion im allgemeinen brauche ich hier nicht näher einzugehen. Die Grundlagen dieser Lehre können als bekannt vorausgesetzt werden; sie haben in zahlreichen Arbeiten der neueren Zeit, insbesondere in Bd. III, 1 des Handb. der Biochemie und in dem ausführlichen Buche Biedl's 6) eine eingehende Darstellung gefunden.

Hervorgehoben seien hier nur wenige Punkte:

---

1) *Bruno Wolff*, Fruchtwasser. In Oppenheimer's Handb. der Biochemie III, 1 (1910). — 2) *Ders.*, Ue. exper. Erzeug. v. Hydramnion. Arch. für Gynäkol. 71, 224 (1904). — 3) *Ders.*, Vergleich. Unt. über den Einfl. der Nierenexstirpation auf den osmot. Druck des Fruchtwassers u. des Blutserums trächtiger Tiere. Berliner klin. Woch. 1908, Nr. 5. (Festschr. für James Israel.) — 4) *Ders.*, Weit. exp. Beitr. zur Physiol. des Fruchtwassers. Arch. für Gynäkol. 89, 177 (1909). — 5) *Ders.*, Zur Frage nach der Herkunft des Fruchtwassers. Ebda. 96, 207 (1912). — 6) *Biedl*, Innere Sekretion. Urban und Schwarzenberg 1910. Dasselbe, 2. Aufl., 1. Tl., 1913.

Die hauptsächlich von Brown-Séquard 7)*) vor 24 Jahren begründete Anschauung von der inneren Sekretion ist in ein neues Stadium getreten, seitdem Starling 12) auf der Naturforscherversammlung 1906 die „Hormonlehre“ aufgestellt hat.

Starling hat den Namen „Hormone“ (von ὁρμάω = ich reize oder rege an) für eine Gruppe von Substanzen, „die während des normalen Stoffwechsels gewisser Zellen entstehen“ gewählt. Diese Stoffe sind als „Körper von bestimmter chemischer Konstitution aufzufassen“ und „inbezug auf chemische Natur und Wirkungsweise mit Heilmitteln, die eine bestimmte Wirkung ausüben, beispielsweise mit den Alkaloiden“ zu vergleichen.

Während der Wert von Nahrungsstoffen im Verhältnis steht „zu ihrer Fähigkeit, dem Organismus Energie oder aber Material zu seinem Aufbau und Wachstum zuzuführen“, sind die Hormone, „soweit uns bekannt, nicht assimilierbar und liefern auch keine nachweisbaren Energiemengen. Ihre Bedeutung liegt in ihrem dynamischen Einfluß auf die lebende Zelle.“

Die „chemischen Boten“, wie Starling die Hormone auch nennt, sind bei niederen Tieren und Pflanzen, denen ein Nervensystem fehlt, die einzigen Mittel, um die gegenseitigen Beziehungen zwischen den einzelnen Teilen des Körpers herbeizuführen. Auch bei höheren Tieren, mit ausgebildetem Nerven- und Gefäßsystem, können die chemischen Boten ein gemeinsames Wirken verschiedener Teile des Körpers ermöglichen, „indem gewisse chemische Substanzen im Stoffwechsel eines der zu gemeinsamer Arbeit verbundenen Teile gebildet und von da aus vermittels der zirkulierenden Flüssigkeit über den ganzen Körper verbreitet werden“ (siehe hierzu auch Bayliss und Starling 13).

Wie Biedl 14) ausführt, ist in der letzten Zeit, entgegen der ursprünglichen Auffassung Starling's, „darauf hingewiesen worden, daß eine Scheidung zu treffen sei zwischen solchen Abbau- und Nebenprodukten, Schlacken

*) Historisch bemerkt sei hierzu folgendes: Wie M. Nussbaum 8) mit Nachdruck hervorhebt, hat allerdings schon im Jahre 1849, also lange vor Brown-Séquard, der Göttinger Professor Berthold die innere Sekretion gelegentlich der Ausführung von Transplantationsversuchen erkannt. Berthold 9) stellte nämlich fest, daß sich bei Kapaunen, denen man die ausgeschnittenen Hoden an einer anderen Stelle einpflanzt, die sekundären Geschlechtscharaktere der Hähne entwickeln.

„Der Begriff der inneren Sekretion im Gegensatz zur äußeren“ wurde dann im Jahre 1855 zuerst von Claude Bernard 10) gebraucht, der die Glykogenbildung der Leber als „sécrétion interne“ bezeichnete. (Cit. nach L. Borchardt 11)).

Später hat Brown-Séquard 7), nachdem er schon 20 Jahre vorher in seinen Vorlesungen die Lehre vorgetragen hatte, daß alle Drüsen wichtige Substanzen von spezifischer Wirkung ins Blut abgeben, „im Jahre 1889 vor der Pariser Société de biologie von den überraschenden Verjüngungserscheinungen berichtet, die er an sich selbst durch Injektion von Hodenextrakt beobachtet haben wollte“ (zit. nach L. Borchardt 11)). Von da an hat die Lehre von der inneren Sekretion ihre allgemeinere Bedeutung in der Medizin gewonnen.

7) *Brown-Séquard*, Soc. Biol. 1889; zit. n. Borchardt (l. c. 11). — 8) *M. Nussbaum*, Innere Sekretion u. Nerveneinfluß. Ergeb. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. XV (1905). — 9) *Berthold*, Arch. (Anat.) u. Physiol. 1849; zit. n. Morawitz (l. c. 18). — 10) *Claude Bernard*, Leçons de Physiol. expér. au Collège de France. Paris 1855; zit. n. Morawitz (l. c. 18). — 11) *L. Borchardt*, Die Bedeut. der Hormone für die innere Medizin. Med. Klin., Beihefte, 1911, H. 5. — 12) *Starling*, Die chem. Koord. der Körpertätigk. Verhandl. der Naturforschervers. zu Stuttgart 1906. — 13) *Bayliss* u. *Starling*, Die chem. Koord. der Funktionen des Körpers. Ergebn. Physiol., 5. Jahrg. 1906. — 14) *Biedl*, Innere Sekretion. Verhandl. der Naturforschervers. zu Karlsruhe 1911.

des Stoffwechsels, welche zum Zwecke der ehebaldigen Eliminierung den Blutweg betreten, und jenen Stoffen, welche in den einzelnen Organen zumeist durch synthetische Prozesse in spezifischer Form gebildet werden, in die Blutbahn gelangend, noch besondere Funktionen zu erfüllen haben. Nur die letzterwähnten Substanzen wären als echte Hormone aufzufassen, während für die bei jeder Zelltätigkeit sich bildenden Zersetzungsprodukte welche gewissermaßen nur im Nebenamte Reizstoffe für entfernte Organfunktionen darstellen, von GLEY die Bezeichnung Parhormone in Vorschlag gebracht wurde."

BIEDL (l. c. 14) will diese Unterscheidung vorläufig nicht als zweckmäßig anerkennen. Immerhin wird, unserer Ansicht nach, schon die ungeheure Ausdehnung des Gebietes der Hormone, in der heutigen Auffassung des Begriffes, es notwendig machen, den Begriff doch allmählich etwas enger und damit präziser zu fassen oder — vielleicht noch besser — ihn in subordinierte Begriffe zu zerlegen.

Wie ausgedehnt das Gebiet der Lehre von den Hormonen, der heutigen Auffassung nach, ist, zeigt folgendes:

Wie FALTA 15) erwähnt, hat schon BROWN-SÉQUARD angenommen, daß nicht nur einzelne Organe (z. B. der Hoden) Stoffe in die Blutbahn abgeben, die auf entfernte Organe eine bestimmte Wirkung ausüben. BROWN-SÉQUARD hat vielmehr den Begriff der inneren Sekretion auf alle Gewebe des Körpers ausgedehnt und angenommen, daß alle Gewebe sich an den Stoffwechselvorgängen beteiligen. „Die neueren Untersuchungen haben dieser verallgemeinernden Anschauung manche experimentelle Stütze gebracht" (FALTA 15)). In diesem Sinne sprechen sich auch KREHL 16), ABDERHALDEN 17) u. 17a), MORAWITZ 18) und BIEDL (l. c. 14) aus. BIEDL (l. c. 14) sagt: „Jedes Organ, jedes Gewebe, in letzter Linie jede Zelle verändert die Zusammensetzung der Säftemasse und kann durch spezifische Produkte unter Vermittlung des zirkulierenden Blutes auf die übrigen Teile einen bestimmenden Einfluß ausüben. Mit dieser Auffassung der inneren Sekretion, welche kaum einem Widerspruch begegnen dürfte, erfährt das Gebiet derselben eine so weitgehende Ausdehnung, daß seine Grenzen nur undeutlich bestimmbar werden."

Im Sinne dieser weiten Auffassung des Gebietes führte STARLING bei der Darlegung der Hormonlehre als Beispiel auch den Mechanismus an, vermittels dessen ein sich kontrahierender Skelettmuskel mit der notwendigen Sauerstoffmenge versorgt wird, ferner die Art der Anregung des Atemzentrums durch die Kohlensäurespannung im Blutplasma bzw. — (in entfernterem Sinne) — durch die Spannung der Kohlensäure in den Lungenalveolen. Ein Hormon (das sog. pankreatische Sekretin), wird nach STARLING und BAYLISS unter dem Einfluß von Säure in den Darmepithelien erzeugt. Nach DOHRN, MARXER und ZUELZER 19) entsteht auch in der Magenschleimhaut ein Hormon, das von spezifischer Einwirkung auf die Darmperistaltik ist (siehe auch G. ZUELZER 20)).

---

15) *Falta,* Ue. die Korrelationen der Drüsen mit inn. Sekretion. Ergebn. wissensch. Med. 1909, H. 3. — 16) *Krehl,* Ue. die Störung chem. Korrelation im Org. Arch. klin. Med. 88 (1907). — 17) *Abderhalden,* Lehrb. physiol. Chem. 2. Aufl. 1909. — 17a) *Abderhalden,* Ausblicke ü. die Verwertbark. neuerer Forschungen auf dem Gebiete des Zellstoffw. zur Lösung v. Fragestell. auf dem Gebiete der Pathol. des Nervensystems. Dtsche. med. Woch. 1912, Nr. 48. — 18) *Morawitz,* Innere Sekretion. Verhandl. der Naturforscherges. zu Karlsruhe 1911. — 19) *Dohrn, Marxer* u. *Zuelzer,* Spezifische Anreg. der Peristaltik durch intraven. Injek. des Peristaltikhormons. Berliner klin. Woch. 1908, Nr. 46. — 20) *G. Zuelzer,* Ue. Hormone. Fol. serol. VI (1910).

In erster Linie denken wir allerdings, wie auch Falta (l. c. 15) hervorhebt, wenn wir von innerer Sekretion sprechen, auch heute noch „an die Tätigkeit der echten Blutdrüsen ohne Ausführungsgang oder wenigstens solcher Drüsen, denen wir neben der äußeren auch eine innere Sekretion zuschreiben", an die sog. innersekretorischen Drüsen.

Vielfach ist nun schon von den Autoren die Frage aufgeworfen worden, ob Hormone, deren Wirksamkeit im extrauterinen Leben in zahlreichen Beispielen durch die klinische Erfahrung und durch das Experiment erwiesen ist, auch bereits während der fetalen Entwicklung in dieser oder jener Hinsicht eine Bedeutung haben.

Insbesondere ist Biedl (l. c. 6, 14) in seinem Buche und im Rahmen seines Vortrages auf der Naturforscherversammlung 1911 u. a. auch auf „eine Besprechung des morphogenetischen Einflusses der innersekretorischen Organe während des Embryonallebens" eingegangen. Ballantyne 21) hat im Jahre 1902 in seinem „Manual of antenatal pathology and hygiene" der Besprechung der Funktionen der innersekretorischen Drüsen des Fetus ein besonderes Kapitel gewidmet; doch stammt Ballantyne's verdienstliches Werk aus einer Zeit, wo die Lehre von der inneren Sekretion ihren modernen Ausbau bei weitem noch nicht erfahren hatte. Auch E. Thomas 22) hat ganz kürzlich etwas ausführlicher die Frage berührt, ob bereits vor der Geburt eine „innere Sekretion" „durch die eigenen endokrinen Organe des Embryo stattfindet".

Eine spezielle zusammenfassende Bearbeitung aber hat, soweit ich in der Literatur ersehen konnte und wie auch E. Thomas 22) in seiner soeben erwähnten Arbeit sagt, das Thema der fetalen Hormone bisher nicht erfahren.

Ehe wir hier zur Erörterung dieses Themas übergehen, muß ich noch folgendes bemerken:

Man kann die Frage aufwerfen, ob eine Abgrenzung des Kapitels der fetalen Hormone innerhalb der allgemeinen Lehre von den Hormonen überhaupt begründet ist. Die Geburt bildet ja doch in dem Ablauf der Entwicklungsvorgänge des Säugetieres keine scharfe Grenze. Wie E. Schwalbe 23) 24) in seinen grundlegenden Arbeiten über fehlerhafte Entwicklung klar hervorgehoben hat, schreiten vielmehr die Entwicklungsvorgänge, die während des intrauterinen Lebens einsetzen, im extrauterinen kontinuierlich fort.

So ist denn auch von vornherein nicht anzunehmen, daß die Geburt für die Rolle, die die Hormone spielen, etwa eine absolut scharfe Grenze bedeuten sollte.

Immerhin führt der Geburtsakt eine plötzliche gewaltige Aenderung der Lebensbedingungen herbei. Auch besteht während der Schwangerschaft die Besonderheit, daß ein reger wechselseitiger Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht stattfindet. Hormone, die das eine dieser beiden Individuen produziert, können dabei möglicherweise auf das andere übergehen und im Or-

---

21) *Ballantyne*, Manual of antenatal pathol. and hygiene. Edinburgh 1902. — 22) *E. Thomas*, Ue. riesenwuchsähnl. Zustände im Kindesalter. Zs. Kinderhlk. V (1912). — 23) *Ernst Schwalbe*, Allg. Mißbildungslehre. In E. Schwalbe's Handb. der Mißbildungslehre des Menschen u. der Tiere. Jena 1906. — 24) *Ernst Schwalbe*, Ue. fehlerh. Entwickl. Berliner klin. Woch. 1912, Nr. 44.

ganismus des anderen eine spezifische Wirkung ausüben (siehe Teil III dieses Aufsatzes).

Dazu kommt, daß es in der Entwicklung zwar keine, durch irgendein Zeitmoment bestimmte, scharfe Grenze gibt, daß aber doch die die Entwicklungsvorgänge auslösenden Faktoren im Anfange der Entwicklung keineswegs etwa die gleichen sind wie später. Es tritt vielmehr in ursächlicher Hinsicht eine zwar allmähliche aber wesentliche Aenderung ein, so daß W. Roux 25) — der Begründer und eifrige Förderer der modernen Entwicklungsmechanik — zwei aufeinander folgende (wenn auch zeitlich nicht ganz streng getrennte), kausal verschiedene „Hauptperioden der Ontogenese" aufstellt:

Die erste, die der „embryonalen Periode κατ' ἐξοχήν", umfaßt die Zeit der „direkt vererbten Gestaltungen", also, wie W. Roux sagt, „die Gestaltungen, die in der Struktur des Keimplasmas direkt gestaltlich determiniert sind", sowie „die Periode des Selbsterhaltens der angelegten Teile, ohne dazu der Ausübung der Funktion zu bedürfen". Die zweite Periode dagegen ist „die Periode der „„funktionellen Gestaltung"". Sie umfaßt die weitere Ausbildung und die gestaltliche Erhaltung der in der vorigen Periode hergestellten Organe; und zwar geschieht diese Gestaltung durch die Ausübung der eigenen Funktion der Organe."

Daraus folgt jedenfalls, daß man Wirkungsweisen in der Entwicklung, die in späterer Zeit des Lebens in die Erscheinung treten, weder in Einzelheiten noch im Prinzip, ohne weiteres auf die embryonale oder fetale Periode übertragen kann. Mithin bedarf auch die Frage nach der Bedeutung der Hormone in frühen Entwicklungsstadien zweifellos einer ganz speziellen Erwägung.

Aus allen diesen Gründen ergibt sich die Berechtigung, das Kapitel der fetalen Hormone als ein wichtiges Sondergebiet der allgemeinen Lehre von der inneren Sekretion aufzufassen.

Es geht aus dem vorhergehenden wohl schon hervor, daß, — wenn wir, der Kürze halber, nur von dem Thema der „fetalen" Hormone sprechen, — dies nicht eine Beschränkung auf die „fetale" Periode im engeren Sinne (zweite Periode des intrauterinen Lebens) bedeuten soll. Wir wollen vielmehr die ganze Zeit der antenatalen Entwicklung, einschließlich des Vorganges der Befruchtung, hier in den Kreis der Betrachtung ziehen.

Unser Thema werden wir in 4 Teile zerlegen. Erörtert seien:

I. Die chemischen Einwirkungen der unbefruchteten Keimzellen (Gameten) aufeinander bei der Befruchtung.

II. Die entwicklungsmechanische Bedeutung vom Fetus bereiteter innerer Sekrete für die fetale Entwicklung.

III. Die gegenseitigen Beeinflussungen von Mutter und Kind durch Hormone, die während der Schwangerschaft

---

25) *W. Roux,* Die Entwicklungsmech., ein neuer Zweig der biolog. Wiss. In Vortr. u. Aufs. ü. Entwicklungsmech. der Organismen. Herausgeg. v. W. Roux. H. 1. Leipzig 1905.

von dem einen oder dem anderen dieser beiden Individuen gebildet werden und auf das andere übergehen.

IV. Fetale Hormone in ihren Beziehungen zur Geschwulstlehre.

I. Die chemischen Einwirkungen der unbefruchteten Keimzellen (Gameten) aufeinander bei der Befruchtung.

Bei der oben erörterten Schwierigkeit, das Gebiet der Lehre von den Hormonen abzugrenzen, kann man vielleicht in Zweifel darüber sein, ob einige im folgenden besprochene Vorgänge, die bei der Befruchtung eine Rolle spielen, streng genommen zum Thema der Hormone gehören.

Jedenfalls aber ist eine große Aehnlichkeit zwischen diesen Vorgängen bei der Befruchtung und den Hormonwirkungen nicht zu verkennen. Dazu kommt, daß einzelne hinsichtlich der Biochemie der Befruchtung ermittelte Tatsachen, vor allem die Ergebnisse der Forschungen Jacques Loeb's über künstliche Befruchtung, möglicherweise dazu berufen sind, ein tieferes Verständnis der Hormonwirkungen anzubahnen.

Aus diesen Gründen schien es angebracht, die Frage nach den chemischen Einwirkungen, welche die Keimzellen etwa bei der Befruchtung aufeinander ausüben, an dieser Stelle mit zu berücksichtigen.

a) Chemotropismus der Keimzellen bei der Befruchtung.

Findet — wie es bei den meisten höheren Tieren zur Entwicklung ihrer Eier notwendig ist — eine Befruchtung statt, so dringt ein Samenfaden in das unbefruchtete reife Ei. Diesem Eindringen des Samenfadens scheint eine Art Fernwirkung der „Gameten" („unbefruchtetes Ei" und „Samenfaden") aufeinander vorauszugehen; denn es läßt sich beobachten, daß die aktiv beweglichen Spermatozoen zu dem Ei hineilen oder zu ihm hingezogen werden.

Der Botaniker Sachs (zit. nach O. Hertwig 26)) sagt: „In den zahlreichen Beschreibungen, welche die Beobachter von dem Verhalten der Samenfäden in der Nähe der Eizelle, der schwärmenden Gameten und der Antheridien in der Nachbarschaft der Oogonien geben, begegnet man ausnahmslos den bestimmtesten Ausdrücken dafür, daß irgendeine gewisse Einwirkung der Sexualzellen auf eine gewisse Entfernung hin sich geltend macht, und zwar immer in dem Sinne, daß dadurch die Vereinigung beider herbeigeführt oder begünstigt wird. Dieser Vorgang ist um so merkwürdiger, als unmittelbar nach stattgehabter Befruchtung diese gegenseitige Anziehung verschwunden ist".

Man hat diese eigenartige Fernwirkung, die die Gameten aufeinander auszuüben scheinen, auf chemische Kräfte zurückzuführen gesucht und den Vorgang in die Reihe der chemotaktischen

26) *O. Hertwig*, Allg. Biologie. 4. Aufl. Jena 1912.

gestellt. Insbesondere hat Pfeffer [zit. n. O. Hertwig], nachdem er in der Aepfelsäure ein Reizmittel entdeckt hatte, „das die Samenfäden der Farne in hohem Grade anlockt und wahrscheinlich zu diesem Zwecke in der Natur von den Archegonien ausgeschieden wird", die Ansicht ausgesprochen, „daß bei den von ihm geprüften Objekten die Samenfäden durch chemische Substanzen, welche die Eizelle ausscheidet, zu dieser hingelenkt werden."*) Für die Spermatozoen anderer Pflanzenarten haben sich auch andere Substanzen (z. B. für Laubmoose Rohrzucker) als chemotaktisch wirksame Reizmittel erwiesen (siehe hierzu E. Godlewski 27)).

Die Arbeit Pfeffer's veranlaßte die Tierphysiologen vielfach zu der Annahme, daß auch bei Tieren die Spermatozoen durch chemische Mittel zu dem Ei geführt werden.

Verworn 28) geht so weit, daß er sagt: „Daß unter den unzähligen Scharen von Spermatozoen der verschiedensten Tiere, welche an manchen Stellen das Meer bevölkern, jede Art die richtige, zu ihr gehörige Eizelle findet, eine Erscheinung, die sonst überaus wunderbar sein müßte, ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine unmittelbare Folge des Chemotropismus und erklärt sich sehr einfach dadurch, daß jede Spermatozoenart chemotropisch ist nach den spezifischen Stoffen, welche die Eizelle der betreffenden Art charakterisieren."

Eine gewisse Stütze erhielt diese Anschauung durch Resultate v. Dungern's 29).

Dieser Autor hat in den Eiern von Seesternen hitzebeständige Substanzen nachgewiesen, welche die Spermatozoen der Seeigel schon in geringen Dosen abtöten. Daß die Befruchtung der Seesterneier durch fremde Spermatozoen durch solche Giftwirkung verhindert werden muß, ist, wie v. Dungern meint, ohne weiteres verständlich. Außerdem aber kann den Ergebnissen dieses Autors zufolge die Befruchtung in spezifischer Weise auch, sei es verhindert, sei es herbeigeführt werden durch Substanzen des Eies, die die Erregung und Bewegungsrichtung der Spermatozoen in eigentümlicher Weise beeinflussen.

Indessen ist, wie verschiedene Forscher betonen, die Frage des Chemotropismus bei der Befruchtung tierischer Eier doch noch nicht als hinreichend geklärt anzusehen.

So hebt E. Godlewski 27) die Versuche R. Buller's hervor, der von der Anschauung ausging, daß sich die chemotaktisch wirkenden Stoffe, wenn die Eier solche produzieren, in dem die Eier umgebenden Wasser ansammeln müßten. Tatsächlich aber konnte Buller einen Einfluß dieser Flüssigkeit auf die Bewegungsrichtung der Samenfäden nicht feststellen.

---

*) Wie O. Hertwig (l. c. 26) erwähnt, sind von anderer Seite auch elektrische Kräfte als Ursache der in Rede stehenden Anziehung zwischen den Keimzellen angenommen worden. (Näheres siehe bei Hertwig.)

27) *E. Godlewski, jun.*, Physiol. der Zeugung. In Winterstein's Handb. der vergleich. Physiol. III (1912). — 28) *Verworn*, Allg. Physiol. 1895, 425. — 29) *v. Dungern*, Die Ursachen der Spezietät bei der Befruchtung. Zbl. Physiol. XV, Nr. 1 (1901).

Auch Jacques Loeb betont, wie schon früher[30]) so auch noch kürzlich[31]) wieder, daß alle Versuche, einen Chemotropismus bei der Befruchtung tierischer Eier nachzuweisen, negativ ausfielen.

O. Hertwig (l. c. 26) schließlich weist die Annahme von der Hand, daß etwa die Einwirkung chemischer Reizmittel auf Spermatozoen imstande sei, den Befruchtungsvorgang zu erklären. Die hier in Rede stehenden Erscheinungen will O. Hertwig vielmehr vorläufig nur „allgemein auf die Wechselwirkung zweier etwas verschiedenartig organisierter Protoplasmakörper zurückführen". Wir müssen, meint dieser Forscher, uns damit bescheiden, für jene Wechselwirkungen den allgemeinen Ausdruck der „sexuellen Affinität" zu wählen.

Mit O. Hertwig sind wir der Meinung, daß wir es bei der Befruchtung allerdings mit einer „komplexen Wirkungsweise des organischen Geschehens" zu tun haben, wie W. Roux (l. c. 25) derartige Vorgänge nennt, die man in chemische und physikalische Komponenten bei weitem noch nicht vollständig aufzulösen vermag. Immerhin aber bleibt es doch sehr bemerkenswert, daß die Arbeiten Pfeffer's u. a. es wenigstens für pflanzliche Keimzellen sehr wahrscheinlich machen, daß bei der Anlockung der Keimzellen aneinander chemische Kräfte eine spezifische Rolle spielen.

b) Chemische Entwicklungserregung bei der Befruchtung.

In ganz anderer Richtung beschäftigen sich mit dem Wesen der Befruchtung die Untersuchungen Jacques Loeb's[32]—[36a]). Dieser Autor hat durch geniale Forschungen zu zeigen versucht, daß die Einwirkungen, die der in das Ei eindringende Samenfaden auf dieses ausübt, — teilweise — rein chemischer Natur seien.

Wie nämlich R. Hertwig (zit. n. O. Hertwig l. c. 26) bereits vor längerer Zeit gelehrt hatte, setzt sich der eigentliche Befruchtungsvorgang aus zwei Reihen von Prozessen zusammen: Man muß voneinander unterscheiden 1. die „Verschmelzung zweier Zellen, die von einem weiblichen und einem männlichen Individuum abstammen", ein Prozeß, der zu einer Vermischung der vererblichen Anlagesubstanzen zweier Individuen führt, und 2. den Vorgang der Entwicklungserregung, der „die reifen Eier, die bis dahin teilungsunfähig waren und ohne Befruch-

---

30) *Jacques Loeb,* Vorl. ü. die Dynamik der Lebenserschein. Leipzig 1906. — 31) *Jacques Loeb,* Die Tropismen. In Winterstein's Handb. der vergleichend. Physiol. **IV**, 505, (1912). — 32) *Jacques Loeb,* The chemical character of the process of fertilization and its bearing upon the theory of life phenomena. University of California Publ. in physiol. **III**, Nr. 10, 21. Sept. 1907. — 33) *Jacques Loeb,* Unters. ü. künstl. Parthenogenese u. das Wesen des Befruchtungsvorg. Dtsche Ausg.; herausgeg. v. E. Schwalbe. Leipzig 1906. — 34) *Jacques Loeb,* Üe. einige neuere Ergebn. auf dem Gebiete der künstl. Parthenogenese. Ergebn. der wissensch. Med. II. Jahrg. April 1911. — 35) *Jacques Loeb,* Auf welche Weise rettet die Befrucht. das Leben des Eies? Arch. Entwickl. **31**, 658 (1911). — 36) *Jacques Loeb,* Die künstl. Parthenogenese. In diesem Handb. **II**, 1. Hälfte (1910). — 36a) *Jacques Loeb* u. *H. Wasteneys,* Die Oxydationsvorg. im befruchteten u. unbefruchteten Seesternei. Arch. Entwickl. **35** (1912).

tung bald abgestorben sein würden", „zur Teilung anregt und direkt zum Eintritt in den Entwicklungsprozeß veranlaßt".

Jacques Loeb (l. c. 36), der diese beiden Komponenten des Befruchtungsvorganges ebenfalls gebührend voneinander trennte, hat die Befruchtung als einen chemischen Vorgang erklärt, soweit es sich dabei um die **Entwicklungserregung** handelt.

Es gelang Loeb (l. c. 36) — der schon im Jahre 1900 nachgewiesen hatte, daß man durch die Einwirkung einer (im Vergleich zum Meerwasser) hypertonischen Lösung auf das unbefruchtete Seeigelei ein solches Ei bis zu einem gewissen Grade zur Entwicklung anregen kann — neuerdings eine vollkommenere Methode zu finden, die, wie der Autor sagt (l. c. 36), „eine vollständige Nachahmung des Befruchtungsvorganges mit Samen ist".

Auf die Gesichtspunkte der bedeutungsvollen Forschungen Jacques Loeb's können wir natürlich hier nur in Kürze eingehen. Bemerkt sei folgendes:

Eine wichtige, von Loeb des genaueren studierte Tatsache ist es, daß ein unbefruchtetes reifes, zu natürlicher Parthenogenese nicht befähigtes Ei in kurzer Zeit zugrunde geht, wenn ihm nicht, wie Loeb es auffaßt, durch die Befruchtung das Leben gerettet wird. „Der Akt der Entwicklungserregung," sagt Loeb, „ist also ein lebensverlängernder Eingriff." Er gibt den „Anstoß zu einer theoretisch wenigstens unendlich dauernden Folge von Generationen".

Loeb nimmt auf Grund seiner Versuche an, daß das unbefruchtete reife Ei deshalb zugrunde geht, weil es „ein Gift oder sonstwie fehlerhafte Stoffkombination" enthält, „welche beim Stattfinden von Oxydationen den Tod desselben herbeiführen".

Für die reguläre Entwicklung aber sind Oxydationsprozesse eine unerläßliche Voraussetzung, woraus sich ergibt, daß der Befruchtungsakt die Oxydationsprozesse in irgendeiner Weise ermöglichen muß.

„Die lebensrettende Wirkung der Befruchtung," sagen in ihrer neuesten Arbeit Jacques Loeb und Wasteneys (l. c. 36a), „besteht in einer Immunisierung des Eies gegen die schädliche Wirkung der Oxydationsvorgänge oder gewisser Vorgänge, welche von den Oxydationsvorgängen abhängen".

Es zeigte sich nun außerdem, daß im reifen Ei die bei der Befruchtung einsetzende „Auslösung der Kernsynthese und der Oxydationsvorgänge von einer Veränderung der peripheren Schicht des Eies abhängt", und daß dieser Veränderung im allgemeinen ein „Membranbildungsprozeß" folgt.

Loeb's Methode der künstlichen Parthenogenese kommt demgemäß darauf hinaus, erstens (durch Einwirkung eines Fette verflüssigenden Stoffes) diese Membranbildung im Ei hervorzurufen und zweitens die Oxydationsprozesse des Eies (mit Hilfe hypertonischer Lösung) in besonderer Weise zu beeinflussen. (Dabei ist, wie Loeb (l. c. 36) gezeigt hat, die Wirkung der hypertonischen Lösung chemischer — nicht physikalischer — Natur.*))

---

*) Des genaueren hat Jacques Loeb (l. c. 36) seine Methode im Handbuche der Biochemie (II, 1. Hälfte) geschildert. Auf diese Bearbeitung wird hier verwiesen.

In Analogie zu dem, was ihm im Experiment gelungen war, nimmt Loeb (l. c. 34) nun an, daß das Spermatozoon das Leben des Eies dadurch rettet und bei der Befruchtung die Entwicklung dadurch herbeiführt, daß es zwei Stoffe in das Ei hineinbringt: der eine, „der an der Oberfläche des Spermatozoon liegt, regt die Membranbildung an", der zweite Stoff („oder Gruppe von Stoffen") beseitigt „den schädlichen Stoff oder Bildungskomplex des unbefruchteten Eies", „so daß nunmehr selbst die gesteigerten Oxydationen keinen Schaden mehr stiften."

Ist Loeb's Annahme richtig, so haben wir in der Entwicklungserregung bei der Befruchtung einen Prozeß vor uns, der zu den formativen Einflüssen,*) wie wir sie im späteren Leben des Individuums durch Hormone ausgeübt sehen, in Parallele zu stellen sein dürfte, und der, wie oben schon gesagt, für die Theorie der Hormonwirkungen jedenfalls von großem Interesse ist. [Siehe hierzu die Ausführungen von Orth **36 b**).]

Es ist hier natürlich nicht der Ort, die Versuche Loeb's einer eingehenden Kritik zu unterziehen. Erwähnt sei aber, daß sich insbesondere O. Hertwig (l. c. 26) in einen Gegensatz zu Loeb gestellt hat. „Die Befruchtung," sagt O. Hertwig, „ist ein biologischer Prozeß so komplizierter Art, daß Versuche, seine Erklärung auf dem Gebiete der Chemie und Physik zu suchen, verfrühte sind und nur zu unhaltbaren Zuständen führen können. Denn gibt es etwas Komplizierteres, als die Verbindung der so außerordentlich zusammengesetzten Organisationen von zwei Zellen, die im Befruchtungsakt zusammentreffen, und als Kombination und harmonische Vereinigung der zahlreichen verschiedenen biologischen Eigenschaften, deren Träger Ei und Samenfaden sind?"

Zweifellos hat O. Hertwig recht, wenn er auch hier wieder eindringlich daran erinnert, wie weit wir von einer rein physikalisch-chemischen Erklärung des Befruchtungsvorganges noch entfernt sind. Zuzugeben ist auch, daß der oben zitierte Ausspruch Loeb's, seine Methode sei „eine vollständige Nachahmung des Befruchtungsvorganges mit Samen" zu Mißverständnissen über die Grenzen des Erreichten Anlaß geben kann. Andererseits aber ergibt das genauere Studium der Arbeiten Loeb's doch klar, daß er mit seinen Experimenten selbst nur die eine Komponente des Befruchtungsvorganges, nämlich die Entwicklungserregung, aufzuklären beabsichtigte.

Wenn es diesem Forscher gelungen ist, diese eine Komponente der Befruchtung mit einiger Wahrscheinlichkeit als einen chemischen Vorgang zu ermitteln, und jedenfalls zu zeigen, daß rein chemische Mittel künstliche Parthenogenese mit einem hohen Grade von Vollkommenheit hervorzurufen vermögen, so ist damit immerhin viel gewonnen, und der Ausblick, der sich für die normale und pathologische Biologie dadurch eröffnet, ist ein weiter.

---

*) Siehe hierzu die unten (S. 13) erörterten Ansichten Carl Weigert's.

36 b) *Orth*, Rückbl. Virchow's Archiv, 200, 1 (1910).

II. Entwicklungsmechanische Bedeutung vom Fetus bereiteter innerer Sekrete für die fetale Entwicklung.

a) Allgemeine Bedeutung der Hormone während der Entwicklung, insbesondere während der Embryonal-Periode.

Ehe wir im speziellen erörtern, welche Rolle etwa die Hormone bestimmter Organe während der fetalen Entwicklung spielen, sei es gestattet, hier auf einige Punkte allgemeiner Natur einzugehen:

Hat das befruchtete (oder ein zu parthenogenetischer Entwicklung befähigtes) Ei sich zu entwickeln begonnen, so entstehen aus ihm durch immer wiederholte Teilung die unzähligen bis ins feinste differenzierten Zellen, welche die einzelnen Organe aufbauen, und deren Zusammenwirken schließlich die Erfüllung der Lebensaufgaben des ausgewachsenen Individuums gewährleistet.

Wie in einem interessanten Aufsatz neuerdings auch A. Fischel 37) ausführt, dürfte „die Ursache" für die bei der Entwicklung „allmählich eintretende Spezifizierung der Zellen" „wohl in Veränderungen chemischer Natur" beruhen.

Daß solche chemischen Differenzen sofort mit dem Beginne der Entwicklung sich ausbilden, beweist, nach A. Fischel, die folgende von H. Winkler 38) ermittelte Tatsache: „Während ein normales reifes Seeigelei ohne weiteres befruchtet werden kann, ist eine Befruchtung schon der ersten beiden Furchungszellen nicht mehr möglich. Schon vor oder während des ersten Furchungsaktes bildet sich demnach eine Veränderung in chemisch-physikalischer Richtung aus, welche das Eindringen der Samenzelle in die beiden ersten so veränderten Furchungszellen verhindert."

„Bei der Ausbildung dieser chemischen Differenzen handelt es sich", sagt Fischel, „vielfach um Fermentwirkungen, wie denn auch schon Liebermann 39) die ganze Entwicklung als ein Produkt von Fermentwirkungen aufgefaßt wissen wollte.

Die chemischen Differenzierungen der Teile haben nun im Verlaufe der Entwicklung die Bildung verschiedenartiger Stoffwechselprodukte zur Folge, und der Stoffwechsel dürfte wiederum vielfach neue Wachstumsbedingungen schaffen.*)

Die neuen Wachstumsbedingungen können in Veränderungen beruhen, die die einzelne Zelle selbst erfährt; die Stoffwechselprodukte können aber auch eine mannigfaltige **gegenseitige** Beeinflussung der verschiedenen Teile des Körpers herbeiführen; und damit können Korrelationen — (Altruismus, wie v. Hanse-

*) Vgl. H. Friedenthal 40), der in dem beständigen Entstehen neuer Wachstumsbedingungen durch den Stoffwechsel eine charakteristische Eigentümlichkeit der lebendigen Substanz gegenüber der anorganischen erblickt.

37) *A. Fischel,* Die Bedeut. der entwicklungsmech. Forschung für die Embryol. u. Pathol. des Menschen. Vortr. u. Aufs. ü. Entwicklungsmech. d. Organismen. Herausgeg. v. W. Roux, 1912, H. 16. — 38) *H. Winkler,* Ue. Merogonie u. Befrucht. Jahrb. d. wissensch. Botanik. **XVI** (1901); (zit. n. Fischel l. c. 37). — 39) *Liebermann,* Embryochemische Untersuch. Pflügers Arch. **43** (1888); (zit. n. Fischel l. c. 37). — 40) *H. Friedenthal,* Ue. Wachstum. A. Allgem. Teil. In Ergeb. der inn. Med. u. Kinderheilk. **VIII**, 254 (1912).

mann 41) es nennt) — zwischen den verschiedenen Teilen des Körpers durch „chemische Boten", mit anderen Worten durch Hormone in die Erscheinung treten.

Daß tatsächlich die Hormone nicht nur der Erhaltung des Baues und der regulären Funktion bereits ausgebildeter Organe dienen, sondern daß sie auch die Entwicklung noch unausgebildeter Teile anzuregen vermögen, ist für das extrauterine Leben jedenfalls als mit Sicherheit bewiesen anzusehen.

Da wir hier auf die Entwicklung im extrauterinen Leben nicht näher eingehen wollen, so mag als Beweis für diese Behauptung nur an die Bedeutung der inneren Sekrete der Keimdrüsen für die Ausreifung der sekundären Geschlechtscharaktere im Pubertätsalter und für die endgültige Gestaltung des Knochensystems (Schluß der Epiphysenlinien) erinnert werden (siehe hierzu u. a. Bruno Wolff 42)).

Von Wichtigkeit für die Auffassung der Hormonwirkungen während der Entwicklung sind nun die Begriffe der „Selbstdifferenzierung" und der „abhängigen Differenzierung":

Wie Roux 43), dem die Klarstellung dieser Begriffe in der Entwicklungsmechanik hauptsächlich zu verdanken ist, ausführt, ist es für unsere Erkenntnis von Wert, „zu ermitteln, ob, resp. wieweit ein bestimmt abgegrenztes Gebilde, z. B. ein Organ, ein Keimblatt, ein ganzer Organkomplex seine Gestalt resp. Beschaffenheit in ihm selber liegenden oder äußeren gestaltenden Ursachen verdankt".

Unter Selbstdifferenzierung versteht nun Roux, „daß eine Veränderung oder eine ganze Folge von Veränderungen dieses Organismus, resp. von Teilen desselben, sich durch gestaltende oder qualitativ differenzierende Energien vollzieht, welche in dem veränderten Ganzen resp. in dem veränderten Teile selber gelegen sind". Abhängige oder korrelative Differenzierung dagegen findet statt, „wenn resp. soweit bei der Gestaltung oder qualitativen Veränderung eines Gebildes außerhalb desselben gelegene differenzierende Ursachen mitwirken".

Betrachten wir also von zwei Teilen, von denen der eine auf den zweiten einwirkt, den einen für sich, „so ist die Veränderung desselben abhängige Differenzierung; betrachten wir beide Teile als ein System, so ist diese Veränderung Selbstdifferenzierung dieses Systems".

Wir sehen z. B., daß die weibliche Mamma ihre Entwicklung zur Reife in Abhängigkeit von dem korrelativen Einfluß vollzieht, den die Keimdrüsen direkt oder indirekt durch ihre Hormone auf die Mamma ausüben.

Die Hormone sind also, von diesem Standpunkt aus betrachtet, Mittel, die die **abhängige** Differenzierung gewisser Organe bewirken.

Wenn man aber nicht einen einzelnen Teil, sondern das Individuum als ganzes ins Auge faßt, so erscheinen die Hormone, die der Organismus ja durch eigene Kraft produziert, gerade als ein wesentliches Mittel seiner **Selbst**differenzierung.

---

41) *v. Hansemann*, Descendenz u. Pathol. Berlin 1909. — 42) ***Bruno Wolff***, Zur Kenntnis der Entwicklungsanomalien bei Infantilismus u. bei vorzeitiger Geschlechtsreife. Arch. Gynäkol. 94, 542 (1911). — 43) *W. Roux*, Beitr. zur Entwicklungsmech. des Embryo, VII. Ue. Mosaikarbeit u. neuere Entwicklungshypothesen. Anat. Hefte. Februar 1893.

In diesem Sinne kann man Laqueur 44) zustimmen, wenn er sagt, daß „der Begriff der Korrelation, der chemischen Koordination, wie ihn Starling in den letzten Jahren in die Physiologie eingeführt hat", „nur ein spezieller Ausdruck" „der notwendigen charakteristischen Eigentümlichkeit aller Lebewesen: der Selbstregulation" ist. Für das Gesamtindividuum sind die Hormone also „innere Faktoren" der Entwicklung, Faktoren, „die sich durch den Entwicklungsgang selbst ergeben." (Zit. nach O. Maas 45). Siehe auch Barfurth 45a) über Beeinflussung der Regeneration durch „innere Faktoren".) —

Kurz erwähnt sei auch folgendes:

Den Einfluß, den die Hormone während der Entwicklung ausüben, hat man vielfach als einen „formativen Reiz" aufgefaßt. Ohne auf diesen Punkt hier näher einzugehen, wollen wir wenigstens darauf hinweisen, daß insbesondere Weigert 46) sich gegen die Annahme eines solchen formativen Reizes ausgesprochen hat; denn, nach dem Vorgange Virchow's, versteht man, sagt Weigert „unter dem Namen der formativen Reizung in der menschlichen und tierischen Pathologie eine Einwirkung", „die über das Maß des Physiologischen hinausführt."*) Darum handelt es sich aber hier, wie Weigert meint — und wir möchten uns seiner Auffassung anschließen —, nicht. Die chemischen und andere Korrelationen stellen vielmehr, nach Weigert, nur „Einflüsse" dar, die zum Verwirklichen im Organismus bereits „vorhandener idioplastischer Anlagen dienen". Die Hormone sind mithin nicht formative Reize, die die Entwicklung über das in der Anlage bestimmte Maß hinaus steigern könnten, sondern nur die **„Bedingungen"** (Weigert), ohne die „eine Verwirklichung aller oder bestimmter idioplastischer Potenzen nicht erfolgen kann". —

Daß nun nicht etwa nur im extrauterinen, sondern auch schon im intrauterinen Leben für die Entwicklung wichtige chemische Korrelationen (Hormonwirkungen) bestehen, ist, allgemein gesagt, von vornherein wahrscheinlich; ja A. Fischel (l. c. 37) ist der Ansicht, daß „den späteren Wirkungen der inneren Sekretion analoge Beziehungen" „sogar noch vor dem Stadium der Ausbildung des Blutkreislaufs angenommen werden" können. „Die in Betracht kommenden Stoffe könnten", sagt dieser Autor, „durch Diffusion in die Zellen des Keimes gelangen."

---

*) Herbst 47), der neuerdings die Bedeutung formativer Reize für die Ontogenese darzutun versuchte, versteht darunter „jede Auslösungsursache", „welche in qualitativer Hinsicht bestimmt charakterisierte Gestaltungsprozesse einleitet", und hat „zur Kennzeichnung der formativen Reizwirkungen das qualitativ Neue an ihnen im Vergleich zu den bereits im Gange befindlichen Bildungsprozessen" betont. — Zur Kritik der Anschauungen über „formative Reize" siehe besonders Orth (l. c. 36b).

44) *Laqueur,* Bedeut. der Entwicklungsmech. f. die Physiol, Samml. anat. u. physiol. Vortr. u. Aufs. Herausgeg. v. Gaupp u. Trendelenburg. Jena 1911, Heft 16. — 45) *Otto Maas,* Einführ. in die exp. Entwicklungsgesch. (Entwicklungsmech.). Wiesbaden 1903. — 45a) *D. Barfurth,* Regeneration u. Verwandtes. Fortschritte d. naturwiss. Forschung VI (1912). — 46) *Carl Weigert,* Versuch einer allgem. pathol. Morphol. auf Grundlage der normalen (1904). In Weigert's gesamm. Abh. Berlin 1906. — 47) *Curt Herbst,* Formative Reize in der tier. Ontogenese. Leipzig 1901.

In seinem schon mehrfach erwähnten Aufsatze setzt Fischel auch auseinander, daß bereits bei der Ausbildung der Organe, in frühester Embryonalzeit, sich die einen, die man als „primäre Organe“ [Lewis, zit. n. Fischel] bezeichnen könnte, durch Selbstdifferenzierung entwickeln, während die anderen, z. B. Linse und Cornea, bei ihrer Entwicklung abhängig sind „von Reaktionen zwischen den primären Organen, oder zwischen den diese vorgebildet enthaltenden Eisubstanzen; sie könnten als sekundäre Organe bezeichnet werden.“ Sogar schon bei der Differenzierung der Keimblätter lassen sich nach A. Fischel (l. c. 37 u. **47a**) zweierlei Keimblattderivate unterscheiden: mit primären Potenzen ausgestattete, frühzeitig spezialisierte, und ferner zunächst indifferente, die in ihrer speziellen Entwicklungsart erst durch die ersterwähnten bestimmt werden.

Ein solches Abhängigkeitsverhältnis bei der Differenzierung nimmt A. Fischel beispielsweise an bei der Entwicklung der Niere, deren Bildungsmaterial bekanntlich aus zwei Quellen stammt, aus dem Endabschnitt des Harnleiters einerseits und aus dem den Ursegmentstielen entstammenden metanephrogenen Gewebe andererseits. Fischel suchte zu zeigen, daß das metanephrogene Gewebe sich nur unter dem Einfluß und in Abhängigkeit von Ureter und Nierenbecken zur Niere zu entwickeln vermag; es ist in seiner Entwicklungsart durch „das Epithel der Nierenknospe des Harnleiters“ bestimmt, „also als abhängiger Differenzierung unterworfen zu bezeichnen“.

Ueber die Mittel dieser Differenzierung der Keimblätter wissen wir, nach Fischel, allerdings nichts Bestimmtes. Fischel (l. c. 37) nimmt aber an, daß sie „vorwiegend chemischer Natur“ sein dürften.*)

Aehnlich hat schon vorher Orth (l. c. 36 b), unter Bezugnahme auf die Arbeiten von Spemann **47 b)** und Lewis **47 c)** über die Bildung der Augenlinse, sich ausgesprochen. Orth sagte: „Die bioplastische Energie zur Linsenbildung ist also allen Ektodermzellen eigen, ihre Auslösung hängt einzig und allein von der Berührung mit der Augenblase ab. Es walten aber hier nicht mechanische Kräfte, sondern Lewis ist der Meinung, daß eine bestimmte chemische Reaktion zwischen gewissen Stoffen der Augenblase und den Ektodermzellen eintritt und daß diese Stoffe die Zellen des Ektoderms dazu zwingen, eine Linse zu bilden.“

Sind diese Anschauungen richtig — was durch weitere Forschung allerdings erst noch sichergestellt werden muß — so würden also Hormonwirkungen schon in einer sehr frühen Periode des Embryonallebens eine wesentliche Bedeutung besitzen.

Robert Meyer **47 d)**, der bei seinen umfassenden und grundlegenden For-

*) Hinsichtlich sonstiger Mittel, die die Differenzierung bei der Entwicklung und das organische Wachstum bewirken könnten, siehe Fischel (l. c. 37) (Berührungsreize, Stereo-, Thigmomorphosen (Loeb und Peebles)) und H. Friedenthal (l. c. 40).

47a) *A. Fischel,* Ue. die Differenzierungsweise der Keimblätter. Arch. Entwickl. **30**, Tl. 2, 34 (1910). — **47 b)** *Spemann*, Sitz.-Ber. Phys. med. Ges. Würzburg 1901 (zit. n. Orth l. c. 36 b). — **47 c)** *Lewis,* Jl. of Anat. **III** (1904); (zit. n. Orth l. c. 36 b). — **47 d)** *Robert Meyer,* Ue. embryonale Gewebsanomalien u. ihre pathol. Bedeut. im allgem., solche des männl. Genitalapparat. im besond. Ergebn. der allgem. Pathol. u. pathol. Anat. **XV**. Jahrg., 1. Abtl., 431 (1911).

schungen über embryonale Gewebsanomalien u. a. die Frage der Beziehungen zwischen Epithel und Bindegewebe bei der Organbildung diskutiert hat, ist der Ansicht, daß „die Abhängigkeitsverhältnisse in der Gewebsformation noch nicht so einfach durchschaut werden können, wie Beneke und z. B. auch Fischel meinen". Beneke glaubt nämlich, „das Bindegewebe folge quantitativ und qualitativ in spezifischer Abhängigkeit dem Epithel". „Bis zu einem gewissen Grade", meint Robert Meyer, „mag diese Ansicht zu Recht bestehen, man kann eine chemotaktische Wirkung oder einen formativen Reiz des Epithels auf das Mesenchym zugeben, doch darf man nicht an eine zu weitgehende ‚abhängige' Differenzierung des Mesenchyms glauben."

b) Spezielle Bedeutung einzelner Organe des Fetus für die fetale Entwicklung.

1. Plazenta. 2. Urniere. 3. Keimdrüsen. 4. Schilddrüse. 5. Nebennieren. 6. Hypophysis. 7. Thymus. 8. Pankreas.

Wir kommen nun zur Besprechung einiger Organe des Fetus, die in der Lehre von der inneren Sekretion eine besonders wichtige Rolle spielen, insonderheit derjenigen Drüsen, die man im speziellen als „innersekretorische" zu bezeichnen pflegt:

E. Thomas (l. c. 22) hat kürzlich, auf Grund klinischer Untersuchungen, die Meinung ausgesprochen, daß die Zellen der embryonalen endokrinen Organe zwar „sich ausbilden und auch ihre spezifischen Produkte zu bilden anfangen, damit sie vom Augenblick der Geburt an imstande sind, sich selbst damit zu versorgen"; einen „Einfluß der eigenen endokrinen Organe des Embryo auf seine Körperform" dagegen, meint Thomas, gibt es nicht.

Im Gegensatz dazu hat Biedl (l. c. 14) den innersekretorischen Organen schon während des Embryonallebens eine wesentliche Bedeutung zugeschrieben.

Unter anderem kann man, nach Biedl (l. c. 14) schon heute mit großer Wahrscheinlichkeit behaupten, „daß der Inbegriff der gesamten Organisationsverhältnisse des Körpers, die Konstitution des Individuums, von der Anlage und von der embryonalen Entwicklung einer Reihe von Hormonorganen mitbedingt wird", so der sog. Status thymicolymphaticus und vielleicht auch der „angeborene Zwergwuchs, Mikrosomia congenitalis". Dieser Zustand wird, sagt Biedl, „als Folge einer zu kleinen Anlage von Anfang an" aufgefaßt. „Es wäre aber", meint der Autor, „zu erwägen, ob wir hier nicht eine bereits im Embryonalleben einsetzende funktionelle Minderwertigkeit jener innersekretorischen Organe postulieren, welche den Körper formen, seine Größenproportionen und sein Aussehen bestimmen."

Es sei gestattet, bei dieser Gelegenheit auch auf eine Beobachtung des Verfassers (s. Bruno Wolff 47 e)) aufmerksam zu machen, die vielleicht in dem Sinne zu deuten ist, daß auch bei neugeborenen Riesenkindern (soweit es sich natürlich dabei nicht einfach um übertragene Kinder handelt) das übermäßige intraute-

47 e) *Bruno Wolff*, Demonstration eines neugebor. Kindes v. abnorm starker Entwickl. Zs. Geburtsh. u. Gyn. **45**, H. 2, (1901).

rine Wachstum mit Anomalien verschiedener zusammenwirkender innersekretorischer Organe in Zusammenhang steht:

Es handelte sich um ein intrauterin abgestorbenes, nicht übertragenes Riesenkind mit einem Gewicht von 5480 g. Das Herz dieses Kindes hatte eine Größe, wie sie sonst erst mit $1^1/_2$ Jahren erreicht wird; dagegen waren Thymus und Thyreoidea minimal entwickelt.

Indessen wollen wir nicht unterlassen, schon hier (siehe auch weiter unten) darauf hinzuweisen, daß man die Fälle mit kongenitalen Anomalien innersekretorischer Organe, mögen sich solche bei Zwergwuchs oder Riesenwuchs oder anderen konstitutionellen Anomalien finden, nur mit großer Vorsicht zu deuten vermag; denn es läßt sich bei solchen Beobachtungen keineswegs, wie bei einer experimentellen Ausschaltung der Organe, folgern, daß die Drüsenanomalie die Ursache der anderweitigen Störungen sein muß; es kann sich vielmehr auch um einander koordinierte Anlagedefekte handeln, was natürlich nicht ausschließt, daß sekundär, — beim Zustandekommen des endgültigen Krankheitsbildes —, der Ausfall der inneren Sekrete mitwirkt.

In diesem Sinne hat Verfasser (l. c. 42) 48) insbesondere auf charakteristische Unterschiede aufmerksam gemacht, die im allgemeinen Körperbau und speziell hinsichtlich des Verhaltens der Hypophysis zwischen den sog. „Eunuchoiden" (Individuen mit angeborenem Fehlen oder angeborener Hypoplasie der Keimdrüsen) und den echten (operativ erzeugten) Kastraten bestehen. —

Wir werden nunmehr die etwaige innersekretorische Bedeutung der Plazenta, der Urniere, der Keimdrüsen, der Nebennieren, der Schilddrüse, der Hypophysis, der Thymus und des Pankreas des Fetus für seine Entwicklung der Reihe nach noch genauer zu erörtern versuchen:

1. Plazenta.

Neuere Forschungen haben gelehrt, daß die fetale Plazenta bei der Aufnahme von Nahrungsstoffen aus dem mütterlichen Blute in den kindlichen Kreislauf eine komplizierte, der Tätigkeit der Darmzotten vergleichbare, Arbeit leistet, daß sie z. B. bei der Aufnahme von Eiweiß, wie Hofbauer 48a) zu zeigen versuchte, die Eiweißmoleküle in bestimmter Weise zerlegt und dann wieder aufbaut. (S. auch die Untersuchungen von Bergell und Liepmann 49), die fermentative Prozesse in der Plazenta nachwiesen, und die Arbeit von Schenk 50).)

Bei der großen Aktivität, welche die Plazenta jedenfalls zu besitzen scheint, ist von vornherein wohl zu vermuten, daß dieses Organ auch Stoffwechselprodukte liefert, die in den Blutkreislauf abgegeben werden und dann an entfernter Stelle eine Wirksamkeit entfalten können.

---

48) *Bruno Wolff,* Zur Begriffsbest. des Infantilismus. Arch. Kinderhlk. 57, 104 (1912). — 48a) *Hofbauer,* Zur Kenntnis des plazentaren Eiweißüberg. v. der Mutter zum Kind. Wien. klin. Woch. 1904, Nr. 35. — 49) *Bergell* u. *Liepmann,* Ue. die in der Plazenta enthaltenen Fermente. Münch. med. Woch. 1905, Nr. 46. — 50) *Schenk,* Der gegenw. Stand der plazentaren Aetiol. der Eklampsie. Zs. Geburtsh. u. Gyn. 66, 59 (1910).

In der Tat haben auch Savaré (zit. nach Schickele 51)), Guggisberg 52) und neuerdings Schickele 51) in der fetalen Plazenta Stoffe festgestellt, die die Blutgerinnung befördern; ferner fand Schickele eine Substanz, die den Blutdruck herabsetzt, und dieser Autor sagt, es stehe „somit der Auffassung nichts im Wege, daß die Placenta, was ihre Beziehung zum Blute und zur Blutgerinnung anlangt, eine innere Sekretion besitzt".

Letulle und Nattan-Larrier 53) (zit. nach Halban 54)) beschrieben kleine homogene Kügelchen an der syncytialen Oberfläche der Plazenta, die sie als Sekretionsprodukte der Plazenta auffaßten. Auf Grund dieser Befunde sprachen sie von einer inneren Sekretion der Plazenta. Pinoy (zit. nach Halban) und Halban glauben aber, daß es sich dabei nur um Degenerationsprodukte des Syncytiums handelt. (Näheres siehe in der Arbeit Halban's 54).)

Auch im übrigen (s. unten S. 44) spricht eine Reihe von Gründen dafür, daß von der **fetalen** Placenta produzierte Stoffe in den mütterlichen Organismus gelangen und einen Einfluß auf die **Mutter** während der Schwangerschaft gewinnen.

Indessen haben wir auf die Hormonwirkungen, die die fetale Plazenta auf den Organismus der **Mutter** ausübt, erst weiter unten (Teil III dies. Arb.) einzugehen. Hier kommt es zunächst nur darauf an, ob Stoffwechselprodukte der fetalen Plazenta als Hormone auch für andere Teile des **fetalen** Körpers selbst von Bedeutung sind.

In dieser Hinsicht ist eine Hypothese bemerkenswert, die Halban 55) im Jahre 1904 aufgestellt hat:

Es handelt sich dabei um die sog. „Schwangerschaftsreaktion fetaler Organe".

Halban macht darauf aufmerksam, daß ähnliche Reaktionen der Organe, wie man sie während der Gravidität bei der Mutter beobachtet, auch beim Fetus vorkommen. Er rechnet hierher die Hyperämie und Hypertrophie der Gebärmutter des Fetus, die in ihren höchsten Graden, nach Halban, zu der sogenannten Menstruation der Neugeborenen führen kann. Die Mamma des Fetus ferner hypertrophiere während der Schwangerschaft ganz ähnlich wie die mütterliche und zeige eigentümliche histologische Veränderungen. Auch bei männlichen Feten reagiere die Mamma und bei diesen auch die Prostata mit Hypertrophie. Außerdem wies Halban auf die Erscheinungen der Leukocytose, Fibrinvermehrung, Nierenschädigung und der Oedeme bei der Frucht, als Schwangerschaftsreaktionen, hin.

Halban hält die Annahme für begründet, daß diese Schwangerschaftsreaktionen sowohl bei der Mutter (worauf wir noch zurückzukommen haben), wie beim Fetus durch eine innere Sekretion der Plazenta — im besonderen des Chorionepithels — hervorgerufen werden. Nach der Geburt fallen die von der Plazenta abgeschiedenen Substanzen fort, und

---

51) *Schickele,* Zur Lehre v. der inn. Sekretion der Plazenta. Biochem. Zs. 38, 214 (1912). — 52) *Guggisberg,* Experim. Untersuch. ü. die Toxikol. der Plazenta. Zs. Geburtsh. u. Gyn. 67, 84 (1910). — 53) *Letulle* u. *Nattan-Larrier,* Rev. de gyn. et chir. abdom. V (1901); (zit. n. Halban l. c. 54). — 54) *Halban,* Die inn. Sekretion v. Ovarium u. Plazenta u. ihre Bedeut. f. die Funkt. der Milchdrüse. Arch. Gynäkol. 75, 353 (1905). — 55) *Halban,* Schwangerschaftsreaktion der fetalen Organe u. ihre puerperale Involution. Zs. Geburtsh. u. Gyn. 53, 191 (1904).

es tritt bei der Mutter und beim Kinde eine puerperale Involution aller Organe, welche während der Schwangerschaft hypertrophierten, ein.

Nicht mit Unrecht bemerkt hierzu kritisch Bayer 56), daß es sich um „recht ansprechende Vermutungen, aber doch nur um Vermutungen handelt".*) Eine Stütze erhielt die Annahme, daß eine Einwirkung von Placentarstoffen auf die kindliche Brustdrüse besteht, aber immerhin durch Versuche, die Basch 58) im Jahre 1907 vornahm; denn es gelang diesem Autor bei jungen Kindern, die bis vor kurzem Milchsekretion gezeigt hatten, diesen Vorgang durch Plazentarsekretin aufs neue hervorzurufen. Ferner beobachtete A. Mayer 58a) bei einer 6 Wochen alten Ziege, der er Placentarsaft eingespritzt hatte, das Auftreten von Milchsekretion.

Uebrigens erwähnt Basch 58), daß als erster Knöpfelmacher ausgesprochen habe, daß „die Milchsekretion beim Neugeborenen als ein physiologischer Prozeß angesehen werden muß und daß ein und derselbe Reiz, welcher die Brustdrüse der Mutter zur Entwicklung bringt, auch in der Mammaanlage des Fetus dieselbe Reaktion erzielt". (Hinsichtlich der Ursachen der Milchsekretion bei der Mutter siehe Teil III dieses Aufsatzes.)

2. Urniere (Wolff'scher Körper).

Eine interessante Arbeit Kermauner's 59) gibt die Veranlassung, hier auch der Urniere zu gedenken:

Kermauner 59) stellte fest, daß ein primäres doppelseitiges Fehlen des Wolff'schen Körpers bei älteren Früchten nicht vorzukommen, „bzw. mit dem Weiterwachsen der Frucht in den frühesten Stadien nicht vereinbar zu sein" scheint, also wohl ein frühes Absterben des Fetus bedingen dürfte.

Der Wolff'sche Körper ist, meint Kermauner, nicht etwa als ein Exkretionsorgan (siehe hierüber Felix 60)) anzusehen, „als welcher er meist aufgefaßt wird. Als solches funktioniert er wohl nie, kann es auch gar nicht recht tun". — Dagegen hält Kermauner die Urniere (den Wolff'schen Körper) für ein „Sekretionsorgan", für „eine Art Drüse mit innerer Sekretion", für ein „Assimilationsorgan". „Der mächtige Kreislauf der Urniere, die zahlreichen segmentalen Arterien, die großen Venen", sagt er, „haben bei der ganz besonderen Ausdehnung dieses Organs in einer bestimmten Lebensperiode unzweifelhaft ihre große Bedeutung".

Kermauner vermutet, „daß die Urniere am Abbau, vielleicht auch am Aufbau gewisser Stoffe rege beteiligt ist, daß sie gewissermaßen die Funktion der jungen Plazenta überwacht, dieselbe ergänzt, in einer Weise

*) Siehe hinsichtlich der Schwangerschaftsreaktion fetaler Organe auch Bayer's 57) eigene unten (S. 43) angegebene Hypothese.

56) *Heinrich Bayer*, Vorlesungen ü. allgem. Geburtshilfe, I. Straßburg 1908. — 57) *Heinrich Bayer*, Zur Entwicklungsgesch. der Gebärmutter. Arch. klin. Med. 73, (1902). — 58) *Basch*, Die Brustdrüsensekretion des Kindes als Maßstab der Stillfähigkeit der Mutter. Münch. med. Woch. 1911, Nr. 43. — 58a) *A. Mayer*, Experim. üb. Milchsekretion. Zbl. Gyn. 1912, 1355. — 59) *F. Kermauner*, Das Fehlen beider Keimdrüsen. Beitr. z. path. Anat. u. allgem. Pathol. 54, H. 3 (1912). — 60) *Felix*, Die Entwickl. des Harnapparates. In O. Hertwig's Handb. d. vergl. u. exp. Entwicklungslehre der Wirbeltiere III, 1. Tl. Jena 1906.

erhöht, die gerade zum Wachstum dieses jungen Organismus nötig ist. Erst wenn andere Assimilationsorgane (Leber usw.) eintreten, oder vielleicht auch, wenn eine derartige spezifische Bearbeitung und Umbildung der Nährstoffe nicht mehr nötig ist, tritt das ganze Organ nach und nach vom Schauplatz ab".

3. Keimdrüsen.

Es gibt kaum ein anderes Organ, das als ein so klassisches Beispiel in der Lehre und besonders in der geschichtlichen Entwicklung der Lehre — (siehe die oben S. 2 erwähnten Versuche von Berthold 1849 und Brown-Séquard 1889) — von der inneren Sekretion gelten kann, wie gerade die Eierstöcke und die Hoden. Klinisch und experimentell ist die Hormonwirkung der Keimdrüsen so einwandsfrei, wie möglich, für gewisse Verhältnisse im extrauterinen Leben klargelegt. (Auf die Bedeutung ihrer Sekretion für die Entwicklung der sekundären Geschlechtscharaktere im Pubertätsalter haben wir oben (S. 12) bereits hingewiesen.)

Man kann nun mit Wahrscheinlichkeit annehmen, daß nicht erst plötzlich in den Pubertätsjahren die innere Sekretion der Keimdrüsen erwacht (wenn ihre Wirkung durch das Auftreten der Menstruation bei Mädchen und den beginnenden Bartwuchs beim Knaben sichtbar in die Erscheinung tritt). Es sprechen vielmehr einige Tatsachen dafür, daß die innere Sekretion der Keimdrüsen schon vorher besteht und sich vielleicht allmählich mehr und mehr entfaltet.

Was den Eierstock anbetrifft, so ist, wie Bucura 61) sagt, zu betonen, daß dieses Organ „nicht unvermittelt aus einem Ruhestadium in der Pubertät heraustritt und seine Tätigkeit aufnimmt. Seit seinem Auftreten im Embryo ist das Ovar in einer stetigen Entwicklung begriffen, seine Reife erfolgt nicht zu einer umgrenzten bestimmten Zeit der Pubertät. Schon vor der Geburt des Kindes finden sich im Eierstocke in einer erheblichen Anzahl Wachstumserscheinungen an den Follikeln. Dieselben sind beim ausgetragenen Neugeborenen schon regelmäßig vorzufinden. In den ersten Lebensjahren sieht man nicht nur reifende Follikeln, sondern auch Rückbildungsprodukte derselben." „Im weiteren Leben schreiten diese Verhältnisse schon lange vor der Pubertät weiter vor, so daß das ganze Aussehen der Ovarien mehr und mehr den Eierstöcken Erwachsener sich nähert; ja Runge fand schon bei einem ausgetragenen Neugeborenen ein typisches Corpus luteum."

Hinsichtlich der Hoden scheint bemerkenswert, daß Schmaltz 62) in den Hoden verschiedener junger Tiere (Pferd, Esel, Schaf, Hund) „Sekretblasen" beobachtete, die er auf das Auftreten eines von den Spermatogonien gelieferten inneren Sekretes zurückführte. In Hoden von Säuglingen und ganz jungen Tieren fanden sich diese Bilder nicht; sie treten vielmehr erst später auf, sind aber andererseits bei ausgewachsenen Tieren nicht oder nur undeutlich nachweisbar.

Eine andere Frage aber ist es, ob die Keimdrüsen schon in der **Fetalzeit** oder sogar bereits in früher Em-

61) *Bucura*, Ue. die Bedeut. der Eierstöcke. Samml. klin. Vortr., Neue Folge, Nr. 513/514. Leipzig 1909. — 62) *Schmaltz*, Anzeichen einer besonderen Sekretion in jugendlichen Hoden. Arch. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. 71, 1 (1908).

bryonalperiode ein inneres Sekret abgeben und ob sie zu dieser Zeit durch ihr Hormon nicht nur im allgemeinen auf die Körperentwicklung einwirken, sondern durch ihr spezifisches Produkt insonderheit auch einen bestimmenden Einfluß auf die Entwicklungsrichtung der Müller'schen und Wolff'schen Gänge und auf die erste Anlage der sog. sekundären Geschlechtscharaktere ausüben.

Daß schon in früher Periode der Entwicklung — abgesehen von der verschiedenen Gestaltung der Geschlechtsorgane — wichtige Geschlechtsunterschiede bestehen, unterliegt wohl keinem Zweifel. Bucura (l. c. 61) führt 3 wichtige sekundäre Geschlechtscharaktere an, die sich deutlich in frühester Jugend oder schon bei der Geburt des Kindes oder gar bereits im fetalen Leben erkennen lassen. Sie betreffen nach Bucura:

1. die Psyche,
2. Unterschiede der Körpergröße, die schon beim Neugeborenen ausgesprochen sind,
3. Geschlechtsunterschiede des Beckens, die sich „schon im Fetalleben nachweisen lassen (Fehling, Falk)".

Wir wollen hinzufügen, daß Waldeyer 63) beim Vergleich der Gehirne verschiedengeschlechtlicher Zwillingskinder auch hinsichtlich der Ausbildung der Hirnwindungen bereits im Fetalleben Geschlechtsunterschiede gefunden hat.

Die Frage nach der Funktion der Keimdrüsen in früher Embryonalzeit ist also aufs engste verknüpft mit der biologisch so wichtigen und interessanten nach der Geschlechtsdifferenzierung.

Die Ursache des eigentlichen Geschlechtscharakters eines Individuums („Differentiae sexuales essentiales sive germinales") — d. h. die Frage, weshalb das eine Mal Hoden und Samenfäden, das andere Mal Eierstöcke und Eier hervorgebracht werden, — haben wir hier allerdings nicht zu erörtern.

In dieser Hinsicht sei vielmehr nur erwähnt, daß die neueren Untersuchungen — insonderheit auch die interessanten Forschungen über die geschlechtsbestimmende Bedeutung der Geschlechtschromosomen (siehe Boveri 64), Morrill 65), Gulick 66), Gutherz 67), R. Hertwig 68) — darauf hinweisen, daß das Geschlecht, wenn auch vielleicht **nicht bei allen** Tieren, so doch im allgemeinen, schon in den unbefruchteten Keimzellen oder spätestens im Moment der Befruchtung unabänderlich bestimmt sei. (Siehe hierzu auch Kammerer 69).)

---

63) *Waldeyer,* Geschlechtsunterschiede der Furchen u. Windungen beim menschl. Fetus. Zs. Ethnol. **1898**. — 64) *Boveri,* Ue. das Verhalten der Geschlechtschromosomen bei Hermaphroditismus. Beobacht. an Rhabditis nigrovenosa. Verhandl. d. physik.-med. Ges. zu Würzburg. Würzburg 1911. — 65) *V. Ch. Morrill,* The chromosomes in oogenesis, fertilization and cleavage of Coreid Hemiptera. Biol. Bull. **XIX** (1910); (zit. n. Gutherz l. c. 67). — 66) *A. Gulick,* Ue. die Geschlechtschromosomen bei einigen Nematoden usw. Arch. Zellforsch. 1911 (zit. n. Gutherz l. c. 67). — 67) *Gutherz,* Ue. ein bemerkensw. Strukturelement (Heterochromosom?) in der Spermiogenese des Menschen. Arch. mikrosk. Anat. **79**, 2. Abt., 1912. — 68) *R. Hertwig,* Ue. den derzeitigen Stand des Sexualitätsproblems nebst eigenen Untersuch. Biol. Zbl. **1912**, Nr. 1—3. — 69) *P. Kammerer,* Ursprung der Geschlechtsuntersch. Fortschr. der naturw. Forschung. Herausgeg. v. Abderhalden. V (1912).

Für das vorliegende Thema handelt es sich nur darum, ob von Anfang an auch die Entwicklungsart aller aus der Eizelle durch Teilung entstehenden somatischen Zellen ohne weiteres bestimmt ist, in dem Sinne, daß diese durch Selbstdifferenzierung, **unabhängig von einem Einfluß der Keimdrüse,** beim einen Geschlecht diese, beim anderen jene Organe („Differentias sexuales accidentales")*) bilden, oder ob die somatischen Zellen ursprünglich indifferent sind und durch die Art der Keimdrüse — wie wir dann wohl annehmen dürfen, durch die Art des jedesmaligen Keimdrüsenhormons**) (Hodensekret oder Eierstockssekret) — ihre Entwicklungsrichtung erst sekundär aufgeprägt erhalten.

„Die Entwicklungsgeschichte lehrt", sagt Biedl (l. c. 6), „daß die Anlage" der „Hilfsapparate des Genitales" „eine beiden Geschlechtern gemeinsame indifferente ist". Sie besteht jederseits „aus der Urniere mit ihrem Ausführungsgang, dem sogenannten primären Harnleiter oder Wolff'schen Gang, und aus dem Müller'schen Gang, welcher, an der lateralen Seite des Urnierenganges verlaufend, mit diesem gemeinsam in den Sinus urogenitalis mündet. Erst am Ende des dritten Embryonalmonats differenziert sich diese Anlage nach dem einen oder anderen Geschlecht und entwickelt sich dann zu dem Typus des männlichen oder weiblichen Geschlechtsapparates. Bei jedem Geschlechte bleiben aber Anteile des anderen als rudimentäre Organe zurück." Dagegen tritt eine „Differenzierung der Keimstockanlage zur eingeschlechtlichen Keimdrüse" beim Menschen schon ungefähr in der fünften Embryonalwoche ein (Biedl).

Ist nun dieser ursprüngliche Hermaphroditismus der Hilfsapparate des Genitales in ihrer ersten Anlage ein tatsächlicher?

---

*) An Stelle der alten Unterscheidung der Sexualcharaktere in primäre und sekundäre dürfte, wie auch Kammerer (l. c. 69) sagt, „eine Terminologie zu bevorzugen sein, welche wie diejenige von F. E. Schultze und Poll, einen kausalen und temporären Nebensinn vermeidet:

Differentiae sexuales:

1. Essentiales sive germinales . . . Geschlechtsdrüsen (Gonaden).
2. Accidentales.
   a) Genitales subsidiariae
      α) Internae . . . . . Leitungswege und accessorische Drüsen usw.
      β) Externae . . . . . Kopulations- und Brutpflegeeinrichtungen.
   b) Extragenitales
      α) Internae . . . . . Stimmorgane, psychische Unterschiede u. dgl.
      β) Externae . . . . . Unterschiede der Körperbedeckung, Bewaffnung, Färbung usw.

Die essentialen und genitalen subsidiären Geschlechtsmerkmale entsprechen den primären, die extragenitalen den sekundären des allgemeinen wissenschaftlichen Sprachgebrauchs; nach der A. Brandt'schen Terminologie die essentialen den primären, die genitalen subsidiären den sekundären, die extragenitalen den tertiären" (cit. nach Kammerer).

**) Die Gründe, aus denen wir in dem fraglichen Falle ein embryonales Keimdrüsenhormon voraussetzen, decken sich mit den Gründen, die man für die Annahme eines Keimdrüsenhormons im extrauterinen Leben hat und aus denen man also heute im wesentlichen nicht mehr einen nervösen, sondern einen chemischen Einfluß der Keimdrüsen auf andere Organe annimmt. Auf diese Gründe, die in der allgemeinen Lehre von der inneren Sekretion zu erörtern sind, brauchen wir hier nicht einzugehen; sie haben in den neueren Arbeiten über die Keimdrüsen oder über Hormone vielfach ihre Darstellung gefunden.

Oder **erscheint** der Keim dieser Organe nur bei beiden Geschlechtern gleichartig, weil unsere Untersuchungsmittel noch zu unvollkommen sind, um die von Anfang an bestehenden Unterschiede in morphologischer oder biochemischer Hinsicht zu erkennen? Aehnliches gilt für die sogen. sekundären Sexualcharaktere („tertiäre" nach der Terminologie von A. Brandt [siehe die Anmerkung S. 21]). „Besitzen", so formuliert Biedl (l. c. 6) die hier aufgeworfene Frage, „die Somazellen selbst ein Geschlecht, d. h. sind sie bereits in der Anlage männlich oder weiblich vorgebildet?" Oder ist „die sexuelle Differenzierung der Somazellen erst sekundär und in Abhängigkeit von den eingeschlechtlichen Generationszellen bzw. Keimdrüsen entstanden?"

In direktem Zusammenhang hiermit steht es, zu ermitteln, ob das Sekret der Hoden und der Ovarien ein identisches ist, oder ob die verschiedengeschlechtlichen Keimdrüsen ein qualitativ verschiedenes, für jede der beiden Arten spezifisches inneres Sekret produzieren; denn es ist ohne weiteres klar, daß ein bestimmender Einfluß der Keimdrüsen auf die Entwicklungsrichtung hermaphroditisch angelegter anderweitiger Sexualcharaktere nur dann begreiflich wäre, wenn Eierstöcke und Hoden nicht das gleiche Hormon liefern.

Ueber diese Fragen, die nicht nur für die normale Biologie, sondern auch für das Verständnis vieler pathologischer Befunde (Pseudohermaphroditismus, Infantilismus u. a.) von größter Wichtigkeit sind, ist viel diskutiert worden, ohne daß bisher eine Einigung erzielt wurde.

Bei der großen Ausdehnung der Literatur über diesen Gegenstand können wir hier nur einiges hervorheben:

Von älteren Autoren seien folgende erwähnt:

Während, wie A. Hegar **70)** berichtet, „es in grauer Vorzeit die Brustdrüse war, welche das ganze Wesen des Weibes" ausmachen sollte, hat Helmont (zit. nach Hegar) den Satz: „Propter solum uterum mulier est, quod est", der französische Arzt Chéreau (zit. nach Hegar) dagegen den Satz: „Propter solum ovarium mulier est, quod est" geprägt. „Virchow" **71)**, sagt Hegar **72)**, „nahm diese Sentenz auf und paraphrasierte sie", indem er behauptete: „Das Weib ist eben Weib durch seine Generationsdrüse. Alle Eigentümlichkeiten seines Körpers und Geistes oder seiner Ernährung und Nerventätigkeit, die süße Zartheit und Rundung der Glieder bei der Ausbildung des Beckens, die Entwicklung der Brüste bei dem Stehenbleiben der Stimmorgane" usw., „kurz alles, was wir an dem wahren Weibe weibliches bewundern und verehren, ist nur eine Dependenz des Eierstockes".

Andererseits hatte unter den älteren Autoren Geoffroy St. Hilaire sich für die unabhängige Entwicklung der einzelnen Abschnitte des Genitalapparates ausgesprochen; auch Klebs und Puech, sowie A. Hegar **72)**, der schon in seiner Schrift über die „Kastration der Frauen" im Jahre 1878 zu dem Thema Stellung nahm, befanden sich auf einem von dem Virchow's abweichenden Standpunkt (angeführt im Anschluß an A. Hegar **70)**).

---

70) *A. Hegar*, Korrelation der Keimdrüsen u. Geschlechtsbestimmung. Beitr. zur Geburtsh. u. Gyn. **VII**, 201 (1903). — **71)** *R. Virchow*, Gesammelte Abhandl. zur wissensch. Med. **1862**, S. 747; (zit. n. A. Hegar l. c. 70). — **72)** *A. Hegar*, Die Kastration der Frauen. Volkmann's Samml. klin. Vortr. **1878**, Nr. 136—138. (Zit. n. Hegar l. c. 70.)

In neuerer Zeit hat wiederum der Altmeister der Gynäkologie, A. Hegar (l. c. 70), seine gewichtige Stimme gegen „das Dogma vom korrelativen Einflusse der Keimdrüse während der embryonalen Entwicklung" erhoben.

Eingehend hat sich auch Halban 73) 74) mit dem Gegenstand beschäftigt. Er 74) ist ebenfalls zu dem Schlusse gelangt, daß die Keimdrüsen „zwar einen bedeutenden Einfluß auf die volle Entwicklung und Ausbildung der übrigen Geschlechtsorgane" besitzen, daß ihnen aber auf die „Entstehung der betreffenden Geschlechtsorgane kein Einfluß zukommt". Auch hinsichtlich der sekundären Geschlechtsorgane kommt Halban zu dem Ergebnis, daß zwar auch ihre volle Entwicklung in der Regel von der Keimdrüse abhängig ist, daß aber auch sie „schon a priori in einem bestimmten Geschlecht angelegt sein müssen".

Herbst (l. c. 47), dessen Ansichten von denen Hegar's und Halban's hinsichtlich der Wirkung der Keimdrüsen allerdings in anderen wichtigen Punkten abweichen, ist immerhin, wie diese Autoren, der Ansicht, daß die „Geschlechtsgänge" „sich auch ohne das Vorhandensein der zugehörigen Keimdrüse mehr oder weniger weit von selbst entwickeln; ihre Entstehung wird nicht durch die Drüsen ausgelöst".

Ganz besonders hervorheben müssen wir die auf seine wichtigen (näheres siehe unten) Versuche gestützte Ansicht Meisenheimer's: Meisenheimer 75) betont, ebenso wie auch M. Nussbaum 76), daß hinsichtlich der Abhängigkeit der Sexualcharaktere von den Keimdrüsen Unterschiede zwischen Insekten und Wirbeltieren bestehen, durch die, wie Meisenheimer sagt, „Gegensätze im physiologischen Verhalten des ganzen Organismus angedeutet" sind: „im einen Falle, bei den Insekten, hochgradiges Selbstdifferenzierungsvermögen seiner Teile; im anderen, bei den Wirbeltieren, Abhängigkeit des einen Organkomplexes von dem anderen." „Aber", meint Meisenheimer, „insofern verhalten sich beide Tierklassen gleich, als es sich, wenigstens nach unseren bisherigen Erfahrungen, in keinem Fall notwendig dabei um eine Abhängigkeit des Geschlechtsapparates und -habitus von den zugehörigen spezifischen Geschlechtsdrüsen zu handeln braucht". Meisenheimer kann „in den von den Geschlechtsdrüsen durch innere Sekretion abgegebenen Stoffen nicht etwa spezifische, entwicklungsauslösende oder formerhaltende Reizmittel für die spezifischen Organe des zugehörigen Geschlechts erkennen, sondern vielmehr nur Stoffe, die zu dem allgemeinen Haushalt des Körpers, zur normalen Entfaltung aller seiner Teile notwendig sind".

Zu dem gleichen Standpunkt wie Meisenheimer gelangte hinsichtlich der Gliedertiere neuerdings auch Kopeć 77). Was die Wirbeltiere anbetrifft, so ist Kopeć der Meinung, daß auch die sekundären Merkmale der Vertebraten „in ihrer Entwicklung von den Gonaden bis zu einem gewissen Grade unabhängig sind. Die nähere Bestimmung

---

73) *Halban*, Die Entstehung der Geschlechtscharaktere. Arch. für Gyn. 70, 205 (1903). — 74) *Halban*, Die Entstehung der Geschlechtscharaktere. Wien. klin. Woch. 1903, Nr. 28. — 75) *Joh. Meisenheimer*, Experiment. Studien zur Soma- u. Geschlechtsdifferenzierung. Zweit. Beitrag. Festschr. f. J. W. Spengel III. Jena 1912. — 76) *M. Nussbaum*, Ue. die Bezieh. der Keimdrüsen zu den sekundären Geschlechtscharakteren. Pflügers Arch. 129, 110 (1909). — 77) *Kopeć*, Untersuch. ü. Kastration u. Transplanation bei Schmetterlingen. Arch. Entwicklungsmech. 33, 1 (1912).

dieses Grades bleibt jedoch unausführbar, solange die verschiedenen Korrelationen, die zwischen den oft voneinander scheinbar völlig unabhängigen Organen bestehen, nicht ganz sicher eruiert sein werden, obwohl es sich" „auch jetzt schon voraussehen läßt, daß diese Unabhängigkeit bei Wirbeltieren weit größer ist, als es den Anschein hat".

Ferner ist auch Kammerer (l. c. 69) auf Grund einer eingehenden Kritik des gesamten vorliegenden Materials neuerdings zu dem Resultat gelangt, daß nichts für eine qualitativ verschiedene Wirkung der beiden Keimdrüsen spricht, wenn er auch meint, daß graduelle Verschiedenheiten in der Wirkung der Hoden und Eierstöcke zu konstatieren sind.

Daß die **volle Ausbildung** der Geschlechtscharaktere bei Wirbeltieren nur unter dem Einfluß der Geschlechtsdrüsen erfolgt, wird von keinem der eben genannten Autoren und wohl überhaupt von niemand bestritten.

Was aber die **erste Entstehung** der Geschlechtscharaktere, um die es sich für uns im speziellen handelt, anbetrifft, so wird eine Auffassung, die der von Hegar, Halban, Meisenheimer, Kopeć und Kammerer direkt entgegengesetzt ist, neuerdings von Biedl (l. c. 6) mit besonderer Wärme vertreten.

Biedl (l. c. 6) meint, man sei berechtigt anzunehmen, daß „die Merkmale des Geschlechtes schon in ihrer Entstehung von der Keimdrüse abhängig sind und daher ganz zutreffend als sekundäre zu bezeichnen sind". Im Zusammenhang hiermit stellt Biedl die Hypothese auf, daß die „Anlage der Keimdrüsen" physiologischerweise hinsichtlich des innersekretorischen Gewebes eine hermaphroditische ist und daß der Sexualcharakter des Soma abhängt „von dem Sexualcharakter jenes Sexualgewebes, welches das Uebergewicht erlangt".

Ferner ist ganz vor kurzem Steinach 78) auf Grund noch näher zu erwähnender Experimente zu dem Resultat gekommen, daß „weder die sekundären somatischen noch die sekundären psychischen Geschlechtsmerkmale" „unwandelbar ab ovo vorausbestimmt" sind. Sie können vielmehr, wie Steinach aus seinen Experimenten schließt, durch Vertauschung der Keimdrüsen umgewandelt werden. Stimmt diese Ansicht mit der soeben erwähnten Biedl's überein, so ist Steinach doch hinsichtlich des von jenem Autor angenommenen ursprünglichen Hermaphroditismus der Keimdrüsen anderer Meinung; er will lieber „bis zur Differenzierung des Keimstocks von einem asexuellen Zustand" sprechen.

Endlich verdient das Urteil von R. Hertwig (l. c. 68) der Hervorhebung. Dieser Forscher nimmt unter den Autoren, die sich über den Gegenstand geäußert haben, einen mittleren Standpunkt ein: Nach R. Hertwig sind nämlich die „sogenannten sekundären Geschlechtscharaktere" „von zweierlei Natur. Manche sekundären Geschlechtscharaktere sind Folgeerscheinungen der Anwesenheit der Sexualdrüsen. Für sie sollte der Ausdruck „sekundäre Geschlechtscharaktere" reserviert bleiben. Sie entwickeln sich unter dem Einfluß der inneren Sekretion der Geschlechtsorgane." Andere Geschlechtscharaktere dagegen entwickeln sich „unabhängig von den Geschlechtsdrüsen, aber in Harmonie mit denselben, offenbar weil Beschaffenheit der Geschlechtsdrüse" und die Geschlechtscharaktere dieser

78) *E. Steinach,* Willkürl. Umwandl. von Säugetiermännchen in Tiere mit ausgeprägt weibl. Geschlechtscharakt. u. weibl Psyche. Arch. ges. Physiol. **144**, 71 (1912).

letzteren Kategorie, welche der Autor als „konkordante Geschlechtscharaktere“ bezeichnet, „in einem und demselben Ei entstehen und durch einen gemeinsamen Faktor, denselben Chromosomenstamm, bedingt sind.“

Was nun die Gründe anbetrifft, durch die die Autoren ihre so weit auseinandergehenden Ansichten über die Entstehung der accidentellen Sexualcharaktere gestützt haben, so sei, unter Hinweis auf die ausführlichen Angaben in den Veröffentlichungen von Hegar (l. c. 70), Halban (l. c. 73), Biedl (l. c. 6), Meisenheimer (l. c. 75) **79) 80)**, H. Poll **81)**, Thomsen **82)** u. a., vor allem aber in der schon erwähnten wichtigen Arbeit Kammerer's (l. c. 69), darüber hier bemerkt:

α) Die Autoren, die eine (von den Keimdrüsen unabhängige) Selbstdifferenzierung der accidentellen Sexualcharaktere annahmen, stützten sich im wesentlichen auf folgende Tatsachen:

1. Halban (l. c. 74) führt zum Beweise für die Unabhängigkeit der accidentellen Sexualcharaktere bei ihrer Entstehung von der Keimdrüse Beobachtungen von Gruber und anderen an, denen gemäß bei Individuen mit Fehlen oder kongenitaler Aplasie der Keimdrüsen die übrigen Genitalorgane, trotz dieses Defektes, in bestimmter Weise ausgeprägt waren.*)

2. Des weiteren sprechen — auch unseres Erachtens — zahlreiche Beobachtungen von Pseudohermaphroditismus in hohem Maße für diese Theorie:

Es gibt, sagt Halban (l. c. 74) „beispielsweise Individuen mit Hoden, normalem sonstigem Genitale, aber mit einem Uterus versehen (Pseudohermaphroditismus masculinus internus), oder Individuen mit Hoden, normalen inneren männlichen Genitalien und weiblichem äußeren Genitale (Pseudohermaphroditismus masculinus externus) usw.

Diese Fälle von Pseudohermaphroditismus masculinus und femininus beweisen nun zur Genüge, daß sich Anteile des Geschlechtsapparates auch entwickeln können, wenn die homologe Keimdrüse nicht vorhanden ist.

Es entstehen also die entsprechenden Genitalorgane ohne formative Beeinflussung durch die Keimdrüse, und wir müssen annehmen, daß die gesamte Genitalanlage offenbar von Haus aus bereits in dem bestimmten Geschlecht angelegt ist.“

Aehnlich wie mit den Genitalorganen verhält es sich mit den sekundären (bezw. tertiären, s. oben S. 21, Anm.) Geschlechtscharakteren.

---

*) Hierzu ist allerdings zu bemerken, daß, nach Ansicht von Tandler und Gross **83)**, die von Gruber **84)** gesammelten Fälle einer strengen Kritik nicht standhalten und daß nach Kermauner (l. c. 52) wirklicher anatomischer Defekt beider Keimdrüsen nur in äußerst seltenen Fällen vorkommt.

79) ***Meisenheimer,*** Ergebn. einiger Versuchsreihen ü. Exstirpation u. Transplantation der Geschlechtsdrüsen b. Schmetterlingen. Zool. Anz. **32**, 393 (1908). — **80)** ***Meisenheimer,*** Experiment. Studien zur Soma- u. Geschlechtsdifferenzierung. 1. Jena 1909. (Zit. u. Thomsen l. c. 82.) — **81)** ***H. Poll,*** Zur Lehre von den sekundären Geschlechtscharakt. Sitz.-Ber. Ges. naturforsch. Freunde. Berlin 1909. (Zit. n. Thomsen l. c. 82.) — **82)** ***Thomsen,*** Die Differenzierung des Geschlechtes u. das Verhältnis der Geschlechter beim Hühnchen. Arch. Entwicklungsmech. **31**, 512 (1911). — **83)** ***Tandler*** u. ***Gross,*** Ue. den Einfluß der Kastration auf den Organismus. III. Die Eunuchoide. Arch. Entwicklungsmech. 29 (1910). — **84)** ***Wenzel Gruber,*** Die kongenitale Anorchie beim Menschen. Med. Jahrb. XV (1868). (Zit. n. Tandler u. Gross l. c. 83.)

Was diese anbetrifft, so weist Halban (l. c. 74) darauf hin, daß es „Rehweibchen mit Geweihen gibt, daß es Hennen gibt, die hahnenfedrig sind, Enten, die enterichfederig sind, daß es Männer gibt, die eine Mamma, Weiber, die einen Bart haben". (Siehe hierzu auch die Mitteilungen von Heyn 85), Blumreich 86) und Helmbold 87), die über Personen mit rudimentär entwickeltem Uterus, rudimentärer Vagina, aber voll ausgebildeten weiblichen sekundären Geschlechtscharakteren und männlichen Keimdrüsen berichteten.)

Verf. (l. c. 42) hat auch darauf hingewiesen, daß im besonderen auch gewisse Erfahrungen beim Infantilismus im Sinne der Hegar-Halban-schen Theorie zu sprechen scheinen.

3. Neben diesen pathologisch-anatomischen Befunden sprechen für die Unabhängigkeit der Anlage der somatischen Geschlechtscharaktere von den Geschlechtsdrüsen die Resultate wichtiger Experimente:

Meisenheimer (l. c. 79) kastrierte Raupen und übertrug auf sie die Geschlechtsdrüsen des entgegengesetzten Geschlechts. Er fand, daß die Gegenwart der Ovarien in einem männlichen Falter in keiner Weise durch eine Beeinflussung der äußeren Geschlechtsverhältnisse bemerkbar wurde, „trotzdem diese Ovarien ihre Hauptentwicklung innerhalb des betreffenden Organismus durchgemacht hatten und vollständig in die Organisation desselben eingefügt erscheinen". Die innigste Verbindung, sagt Meisenheimer, „besteht schon zu gleicher Zeit, wo die Anlagen für die äußere Gestaltung des zukünftigen Falters erst ihre Differenzierung durchmachen, trotzdem bleibt diese äußere Gestaltung unberührt von dem übertragenen Organ". „Die Bestimmung der äußeren Form, soweit sie mit den sekundären Geschlechtscharakteren zusammenhängt, muß also in der Entwicklung viel weiter zurückliegen als das erste sichtbare Auftreten der mit dieser äußeren Form in Beziehung stehenden Anlagen, sie liegt wahrscheinlich ebenso weit zurück wie die Bestimmung der Geschlechtsdrüsen selbst."

Aehnliches ergaben Versuche von Kopeć (l. c. 77).

Hingewiesen sei auch auf die neuesten interessanten Mitteilungen von Steche 87a) über Verschiedenheiten des Blutes verschiedengeschlechtlicher Raupen, Erfahrungen, in denen der Autor ebenfalls einen Beweis dafür erblickt, daß bei diesen Tieren „von vornherein alle Zellen sowie der gesamte Stoffwechsel bei beiden Geschlechtern typisch verschieden" sind.

Handelte es sich in den bisher angeführten Beispielen um Gliedertiere, so lehrten Experimente von Steinach und wiederum von Meisenheimer, daß auch bei Fröschen Hoden- und Ovarialsubstanz auf gewisse Sexualcharaktere der männlichen Tiere im Prinzip gleichartig wirken. Steinach 88) zeigte nämlich, daß der Umklammerungstrieb der Frösche, der durch Kastration sehr stark an Intensität einbüßt, durch Einfügung nicht nur von Hodensubstanz, sondern auch von Ovarialsubstanz von neuem hervorgerufen werden kann — durch letztere allerdings nur in geringerem Maße und nicht so regelmäßig. Meisenheimer

---

85) *Heyn*, Pseudohermaphroditismus masculinus completus. Zs. Geburtsh. u. Gyn. 65, 642 (1910). — 86) *Blumreich*, Diskussion zum Vortr. von Bunge. Zs. Geburtsh. u. Gyn. 57, 452 (1906). — 87) *Helmbold*, In Neugebauer's „Hermaphroditismus beim Menschen". Leipzig 1908. S. 285. — 87a) *Steche*, Ue. die Beziehung der Keimdrüsen zu den körperlichen Geschlechtsmerkmalen im Tierreich. Die Naturw. 1. Jahrg. 1913, H. 2. — 88) *E. Steinach*, Geschlechtstrieb u. echt sekundäre Geschlechtsmerkmale als Folge der innersekretorischen Funktion der Keimdrüsen. Zbl. Physiol. 24, 551 (1910).

(l. c. 75) ferner konstatierte, wie zuvor schon Nussbaum (zit. nach Meisenheimer), daß die Daumenschwielen der männlichen Frösche nach der Kastration eine Rückbildung erleiden, und stellte fest, daß eine Neubildung der Daumenschwielen bei kastrierten Tieren sowohl nach Einpflanzung von Hodensubstanz, wie von Eierstockssubstanz eintritt.

β) Zum Beweis für die **abhängige** Differenzierung der Anlage der somatischen Sexualcharaktere von den Keimdrüsen andererseits wurden die folgenden Gründe ins Feld geführt:

1. Biedl (l. c. 14) hebt die schon erwähnte Tatsache hervor, daß die „Hilfsapparate des Genitales und die äußeren Geschlechtsteile" „in ihrer Entstehung und Anlage geschlechtlich indifferent bzw. im ganzen doppelgeschlechtlich" sind, und daß sich noch beim Erwachsenen ein gewisser Zwitterzustand dieser Anhangsgebilde vorfindet*). „Der Hauptsache nach", sagt Biedl, „richtet sich aber der weitere Entwicklungsgang nach dem Geschlechtscharakter der Keimdrüsen."

Demgegenüber ist, unseres Erachtens, zu bemerken, daß aus der scheinbaren Gleichheit der Anlage der accidentellen Sexualcharaktere nicht folgt, daß sie tatsächlich ursprünglich ganz gleichwertig sind. Es ist vielmehr sehr wohl möglich, daß sie von Anfang an doch in potentia verschieden wären; sind doch auch viele Eier scheinbar einander gleich oder sehr ähnlich, obwohl sie die Tendenz zur Entwicklung ganz verschiedener Organismen in sich tragen.

Aber auch, wenn man selbst annehmen will, daß die Anlagen der accidentellen Geschlechtscharaktere tatsächlich bei beiden Geschlechtern zunächst identisch sind, so folgt daraus nicht, daß ihre spätere Differenzierung von der Art der Keimdrüse **direkt** abhängen muß. Nimmt man — worauf hier nur kurz hingedeutet werden kann — mit Tandler u. Gross 89) und Kammerer (l. c. 69) an, daß die Geschlechtsmerkmale im Grunde „Speziescharaktere" und gleich anderen Artcharakteren der Tiere unter der Einwirkung äußerer Faktoren durch direkte funktionelle Anpassung erwerbbar und vererbbar sind, so brauchen die Keimdrüsen höchstens „indirekt an der Erzeugung sonstiger Geschlechtscharaktere beteiligt zu sein", „insoferne, als sie ihren Trägern, dem Soma, zunächst eine andere Tätigkeit aufoktroyieren, ein in fast allen Teilen funktionell verschiedenes Individuum aus ihm machen", und erst „diese abweichenden Funktionen nun könnten die unmittelbare Ursache der bei beiden Geschlechtern verschiedenen Bildungen sein" (zitiert nach Kammerer; siehe hierzu auch Biedl (l. c. 14)).

2. Was nun die vorhin erwähnten Fälle von Pseudohermaphroditismus anbetrifft, so meint Biedl (l. c. 14), das reichliche Tatsachenmaterial beim Scheinzwittertum spreche „nur scheinbar gegen die Abhängigkeit des Somageschlechtes, besonders der Genitalausführungsgänge, von der Keimdrüse; denn bei richtiger Betrachtung des Pseudohermaphroditismus als Teilerscheinung einer allgemeinen Mißbildung, bei welcher die Keimdrüse

*) Neueren Untersuchungen von Thomsen (l. c. 82) zufolge sind beim neugeborenen Hühnchen die sekundären Geschlechtscharaktere für beide Geschlechter noch die gleichen.

89) *Tandler* u. *Gross*, Einfluß der Kastration auf den Organismus. Wien. klin. Woch. 1907.

primär in der Anlage mißbildet ist, wird man gerade in der mangelhaften Differenzierung der Generationszellen die Ursache des Fehlens der somatischen Merkmale des Geschlechts suchen können".

Wenn Biedl den Pseudohermaphroditismus hier — ähnlich wie auch schon R. Virchow 90) und Neugebauer 91) es getan haben — als Teilerscheinung einer allgemeinen Mißbildung auffaßt, wird man ihm beistimmen müssen, und für viele Fälle mag vielleicht auch die Annahme, daß dabei gerade die Keimdrüsen primär in der Anlage mißbildet sind, zu Recht bestehen.

In der allgemeinen Form aber, wie Biedl diese letztere Annahme ausspricht, ist sie doch nur eine Hypothese, und es bleibt zweifelhaft, ob sie uns die Erscheinungen des Pseudohermaphroditismus — besonders der häufigen geringen Grade, in denen man nur einzelne pseudohermaphroditische Symptome bei im wesentlichen normalen (zeugungsfähigen) Personen findet — vollauf erklärt. [Z. B. findet man bei Frauen mit geringen Graden von Infantilismus — bei Frauen, die trotz mangelhafter Entwicklung der Genitalien immerhin gebärfähig sind — nicht selten, neben weiblichen, einzelne virile (pseudohermaphroditische) Merkmale (siehe hierzu A. Mayer 92), E. Kehrer 93) und Bruno Wolff (l. c. 42)).]

3. Biedl (l. c. 6) meint ferner, daß nur die „Annahme einer hermaphroditischen Anlage des Keimdrüsengewebes und der Abhängigkeit des somatischen und psychischen Sexualcharakters von dem innersekretorisch mächtiger wirkenden Keimdrüsengewebe" „jene Fälle verständlich machen" kann, „in welchen bei einzelnen Individuen im Verlaufe des Lebens einzelne Geschlechtsmerkmale oder auch der gesamte Sexualcharakter eine Umänderung erleiden". Für besonders beweisend sieht Biedl die Fälle an, in denen man „in der Menopause gar nicht selten das Auftreten von virilen Charakteren, eine tiefe männliche Stimme, mehr oder minder starke Bartentwicklung und Behaarung des Körpers" bemerkt.

Indessen haben derartige Beobachtungen durch A. Hegar 94), Alterthum 95) und Halban (l. c. 73) eine Kritik erfahren. Diese Autoren meinen, daß hier teils Beobachtungsfehler, teils Beobachtungen an Personen vorliegen, die schon vorher heterosexuelle Charaktere besaßen.

Verfasser (l. c. 42) hat an anderer Stelle bereits einige weitere Gründe angeführt, die ebenfalls gegen Biedl's Ansicht, wenigstens soweit es sich um die Verhältnisse beim Menschen handelt, sprechen: „Wenn traumatisch ausgelöste oder idiopathische pathologische Prozesse die Keimdrüsen zerstören, so ist es doch kaum anzunehmen, daß sie dann gerade" — wie man mit Biedl zur Erklärung des Auftretens pseudohermaphroditischer Merkmale in solchen Fällen glauben müßte — „den rudimentären heterosexuellen Anteil der Keimdrüsen verschont lassen, auf dessen Grundlage sich die neuen Sexualcharaktere entwickeln sollen. Aehnlich verhält es sich hinsichtlich des Klimakteriums." Es ist wohl wenig wahrscheinlich, daß bei 50jährigen Frauen,

90) *R. Virchow*, Vorstellung eines Hermaphroditen. Berl. klin. Woch. 1872 Nr. 49. — 91) *Neugebauer*, Hermaphroditismus beim Menschen. Leipzig 1908. — 92) *A. Mayer*, Ein Beitr. zur Lehre v. der Hypoplasie der Genitalien u. v. Infantilismus auf Grund v. klin. Beobacht. Beitr. z. Geburtsh. u. Gyn. **XII**, 343 (1908). — 93) *E. Kehrer*, Die Entwicklungsstör. beim weibl. Geschlecht. Beitr. z. Geburtsh. u. Gyn. **XV**, 1 (1910). — 94) *A. Hegar*, Abnorme Behaarung u. Uterus duplex. Beitr. z. Geburts. u. Gyn. **1**, 111 (1898). — 95) *Alterthum*, Die Folgezustände nach Kastration u. die sekundären Geschlechtscharakt. Beitr. z. Geburtsh. und Gyn. **II**, 13 (1899).

während die Ovarien funktionslos werden, ein in den Keimdrüsen angelegter rudimentärer Hodenanteil heterosexuelle Charaktere (Bartwuchs oder männliche Kehlkopfbildung) nun noch zur Entfaltung zu bringen vermag", scheint es doch noch dazu nach Untersuchungen von KURT MENDEL 96), daß zu dieser Altersperiode auch an der männlichen Keimdrüse Rückbildungsprozesse eintreten, die beim Manne zu einer Art „Climacterium virile" führen.

4. Von großem Interesse für die uns hier beschäftigende Frage sind ferner die Beobachtungen der sogenannten „parasitären Kastration":

Gewisse Krabben werden nämlich, wie besonders Untersuchungen von GIARD zeigten, von Schmarotzern, welche zu den Isopoden (Asseln) gehören, befallen. Die Parasiten dringen sowohl in männliche, wie in weibliche Tiere und zerstören dabei die Keimdrüsen des Wirtstieres. Sonderbarerweise nehmen nun bei manchen Gattungen die auf diese Weise kastrierten Männchen nach einigen Mauserungen in ihrem gesamten Habitus und in ihren Instinkten den weiblichen Typus an. „Diese merkwürdige Tatsache", sagt BIEDL (l. c. 6), „findet meines Erachtens ihre Erklärung darin, daß die eingewanderten Parasiten nur Weibchen sind, welche im Wirte geschlechtsreif werden, so daß anscheinend hier die weibliche Keimdrüse des Schmarotzers auf die Entwicklung des Sexualcharakters des Wirtes bestimmend einwirkt." „Hier liegt also", sagt BIEDL, „ein Fall von frühzeitiger Kastration und gleichzeitiger Transplantation der heterosexuellen Keimdrüse vor, welcher die Abhängigkeit der somatischen Merkmale des Geschlechtes von der Generationszelle evident erweist."

Demgegenüber meint aber KAMMERER (l. c. 69) wohl mit Recht, daß „der Stoffwechsel des in Rede stehenden Parasiten" ja „kein derartiger ist, daß er einen Stoffaustausch zwischen ihm und dem Wirtstier darstellt. Letzterem werden wohl Säfte entzogen, aber zurückgegeben werden ihm nur Fäces. Daß in diesen noch wirksame Ovarialsekrete vorhanden sind, wird man wohl nicht glauben."

Es würde zu weit führen, die Frage der parasitären Kastration und verwandte Beobachtungen aus dem Gebiete der Zoologie hier in Einzelheiten zu erörtern. Wir müssen daher auf die eingehende Bearbeitung dieser Frage in den Abhandlungen von KAMMERER (l. c. 69) und KOPEĆ (l. c. 77) verweisen. Der letztere Autor kommt nach einer Kritik dieser scheinbar widersprechenden Erfahrungen bei Krabben dennoch zu dem Ergebnis, daß man „angesichts aller dieser Tatsachen und Erwägungen" „die Herausdifferenzierung sekundärer Geschlechtscharaktere bei den Gliederfüßlern als von der Entwicklung der Gonaden unabhängig" betrachten müsse.

5. Endlich ist hier noch der neuen interessanten Versuche STEINACH's (l. c. 78) zu gedenken. Dieser Forscher hat bei männlichen Ratten und Meerschweinchen die Hoden exstirpiert und den Tieren dafür Ovarien eingepflanzt. Er stellte fest, daß bei den operierten Individuen heterologe Geschlechtscharaktere auftraten. Auch diese Versuche sind indessen von KAMMERER (l. c. 69) einer Kritik unterzogen worden. STEINACH's Experimente beweisen nach der Ansicht von KAMMERER nur dasselbe, was schon aus den oben (Seite 26) erwähnten Injektionsversuchen bei Fröschen hervorgegangen war, daß nämlich „die inneren Sekrete der Keimdrüsen graduell verschieden

96) *Kurt Mendel*, Die Wechseljahre des Mannes. Neurol. Zbl. 1910, 1124.

wirken". „Die Steinach'schen Versuche", sagt Kammerer, „scheinen darzutun, daß bei der Ratte das Ovar auf die weiblichen, der Hoden auf die männlichen Organe stärker wirkt (es bleibt der Ausfall der reziproken Versuche: Maskulinisierung von Weibchen durch Einpflanzung von Hoden, dringend abzuwarten!); die Versuche beweisen aber noch nicht qualitativ verschiedene Wirksamkeit, also echte Spezifizität der Keimdrüsensekrete. Denn die von Steinach herangezogenen Charaktere sind lauter Quantitätsmerkmale: die feminierten Männchen haben größere Brustdrüse, feineres Fell (d. h. dünnere Haare), mehr Fett, bleiben kleiner, zarter im Knochenbau" usf.

Eine endgültige Entscheidung in der Frage nach der abhängigen oder unabhängigen Differenzierung der accidentellen Geschlechtscharaktere von den essentiellen treffen zu wollen, dürfte nach alledem wohl noch verfrüht sein. Wenn wir hier trotzdem zu einigen Schlüssen zu gelangen suchen, so sollen diese deshalb ausdrücklich nur mit aller Vorsicht und allem Vorbehalt ausgesprochen sein:

1. Bei den Gliedertieren (besonders Insekten) ist nach den vorliegenden Erfahrungen eine von einer spezifischen Hormonwirkung der Keimdrüsen **unabhängige** Anlage der männlichen und der weiblichen accidentellen Sexualcharaktere anzunehmen.

2. Inwieweit bei Ratten und Meerschweinchen Steinach's im vorhergehenden erwähnte neue Experimente eine qualitativ verschiedene Wirkung der beiderlei Keimdrüsen dieser Tiere und eine abhängige Entstehung ihrer accidentellen Geschlechtscharaktere beweisen, müssen erst noch weitere Versuche lehren. Kammerer's Einwand, daß „die von Steinach herangezogenen Charaktere" nur quantitativ, nicht qualitativ verschiedene Merkmale bedeuten, ist jedenfalls beachtenswert, wenn auch allerdings es uns schwierig erscheint, zwischen „graduellen" und „qualitativen" Unterschieden hier eine scharfe Grenze zu ziehen.

3. Jedenfalls ist aber auch bei Wirbeltieren und beim Menschen der einwandsfreie Beweis für eine direkte, qualitative Abhängigkeit in der Entstehung der männlichen und weiblichen Charaktere von einem spezifisch verschiedenen Sekret der beiderlei Keimdrüsen vorläufig noch nicht erbracht. Speziell beim Menschen sprechen vielmehr die bisherigen klinischen und pathologisch-anatomischen Erfahrungen keineswegs im Sinne einer solchen abhängigen Differenzierung.

4. Daß die Keimdrüsen auf die volle Ausbildung der Geschlechtscharaktere einen sog. „protektiven" Einfluß ausüben, ist dagegen für die Wirbeltiere und den Menschen zweifellos festgestellt. Inwieweit aber ein solcher „protektiver" Einfluß der Keimdrüsen bei den Wirbeltieren schon während des Embryonallebens sich physiologischerweise*) geltend macht, bleibt noch fraglich.

5. Die Ansicht von Kopeć, „daß die Wirbeltiere bezüglich der

*) Unter gewissen pathologischen Verhältnissen scheint ein protektiver Einfluß der Keimdrüsen auf die Entwicklung jedenfalls auch schon intrauterin vorzukommen. Dafür sprechen Beobachtungen von sog. „vorzeitiger Geschlechtsreife" oder „Menstruatio praecox". So wird in der ausführlichen Arbeit

Unabhängigkeit der Ausbildung sekundärer Geschlechtscharaktere von den Gonaden sich von den Arthropoden nicht prinzipiell, sondern nur durch den Grad jener Unabhängigkeit unterscheiden", ist von Interesse und verdient eine weitere Prüfung. Andererseits ist aber auch die Möglichkeit vorläufig nicht in Abrede zu stellen, daß die verschiedenen accidentellen Sexualcharaktere sogar bei **einem und demselben Tiere** sich verschieden verhalten und daß es, wie R. Hertwig meint, „sekundäre" Geschlechtscharaktere (im eigentlichen Sinne), die von den Keimdrüsen abhängig sind, und „konkordante" (R. Hertwig s. oben S. 25), die von ihnen unabhängig sind, gibt.

4. Nebennieren.

Es ist von historischem Interesse, daß schon einige ältere Autoren die Frage der Bedeutung der Nebennieren während des intrauterinen Lebens diskutiert haben.

Zander **97)** hat in einer wichtigen Arbeit eine Reihe diesbezüglicher Angaben aus der Literatur zusammengestellt. Wir wollen im Anschluß an Zander hier wenigstens einiges zitieren:

Meckel sagte hinsichtlich der Nebennieren: „Höchstwahrscheinlich haben sie, wie Leber, Milz, Schilddrüse, Thymus, einen unmittelbaren Anteil an der vollkommenen Blutausbildung. Wenigstens sprechen ihre beträchtliche Entwicklung, ihre freie Kommunikation mit dem Venensystem, ihre Nähe an der unteren Hohlvene für diese Ansicht." **)

„Sappey bezeichnete die Nebennieren als Blutgefäßdrüsen, deren Funktionen nur für das Embryonalleben Bedeutung haben.

Ecker dagegen glaubte, daß man die Periode der eigentlichen Tätigkeit des Organes nicht in die Zeit des Intrauterinlebens setzen dürfe, weil

---

von Neurath **96a)** erwähnt, daß in einer großen Zahl derartiger Fälle die übermäßige Körperentwicklung bereits bei der Geburt aufgefallen ist und daß schon Kussmaul solche Fälle für die Auffassung der Frühreife als einer bereits intrauterin beginnenden Abnormität verwertet hat.

In einer Beobachtung des Verfassers (l. c. 42), in der es sich um ein seit dem 3. Lebensjahre menstruirtes Mädchen handelte, soll die Hebamme bei der Geburt des Kindes bemerkt haben, dasselbe sei „wie ein Vierteljahrskind". (Im Alter von 4 Jahren zeigte das Skeletsystem des Kindes, bei der Röntgenuntersuchung, eine Ausbildung wie man sie sonst bei Zehnjährigen findet). Auch Lenz **96b)** spricht sich in einer soeben erschienen Arbeit dahin aus, daß in einem von ihm untersuchten Falle der Anstoß zur Frühreife und zum vorzeitigen Wachstum „schon im Mutterleibe" gegeben wurde.

) Nach Zander's **97) Meinung kann „aus der bedeutenden Entfaltung der Nebennieren während der Entwicklungsperiode schon darum nicht auf die Bedeutung der Nebennieren für das intrauterine Leben eine Folgerung gezogen werden, weil diese auffällige Größe der Nebennieren nur beim Menschen, aber bei keinem anderen Tier zu konstatieren ist". In Uebereinstimmung mit dieser Angabe Zander's stehen die neuen Untersuchungen M. Landau's **97a)**, denen zufolge sich „die höhere Entwicklung der Nebennierenrinde des Menschen gegenüber der aller übrigen Säugetiere" u. a. durch das stärkere Wachstum in der ersten Hälfte des Embryonallebens dokumentiert.

96a) *Neurath,* Die vorzeit. Geschlechtsentwickl. Ergebn. Med. u. Kinderheilk. **IV** (1909). — **96b)** *Lenz,* Vorzeitige Menstruation, Geschlechtsreife u. Entwicklung. Arch. Gyn. **99**, H. 1 (1913). — **97)** *Zander,* Ue. funktionelle u. genetische Bezieh. der Nebennieren zu anderen Organen, speziell z. Großhirn. Vergleich. Studie auf Grund v. Beobacht. an menschl. Mißgeburten. Beitr. path. Anat. (Ziegler) **VII**, 439 (1890). — **97a)** *M. Landau,* Zur Entwickl. der Nebennierenrinde. Dtsch. med. Woch. **1913**, Nr. 7.

zur Zeit, wo die Größe der Nebennieren relativ am bedeutendsten ist, noch keine Drüsenbläschen in dem Organ vorhanden" seien.

Auch „Brown-Séquard sprach sich gegen die Zugehörigkeit der Nebennieren zum embryonalen Leben aus, weil nach seiner Beobachtung diese Organe von der Geburt an bis zum erwachsenen Zustande fast ebenso wie die Nieren an Gewicht zunehmen beim Menschen, bei Katzen, Hunden, Kaninchen und besonders bei Meerschweinchen."

(Weiteres hierzu und Literaturhinweise siehe in der Arbeit Zander's.)

Besitzt man nun, wie erörtert, immerhin einige wichtige experimentelle Erfahrungen, die bei der Beurteilung des etwaigen innersekretorischen Einflusses der **Keimdrüsen** im intrauterinen Leben von Wert sind, so ist man noch fast ganz auf klinische und pathologisch-anatomische Befunde angewiesen, wenn man die Bedeutung der fetalen Nebennieren, und der übrigen hier noch zu besprechenden fetalen Organe — der Schilddrüse, Hypophysis und Thymus — ergründen will. Wie im folgenden im einzelnen zu erörtern sein wird, stützen sich die Schlüsse, die man zu ziehen suchte, hauptsächlich darauf, daß man bei bestimmten Mißbildungen oder angeborenen Erkrankungen einen Zusammenhang zwischen Anomalien der soeben genannten Drüsen mit den übrigen Abweichungen festgestellt hat oder festgestellt zu haben glaubte.

Wohl am sichersten erwiesen ist dabei die Tatsache, daß irgendein Zusammenhang zwischen intrauterinen Hirnmißbildungen (insonderheit Anencephalie) und Fehlen oder mangelhafter Entwicklung der Nebennieren besteht:

Schon seit sehr langer Zeit weiß man nämlich, daß bei Feten mit Anencephalie die Nebennieren zu fehlen oder kleiner als gewöhnlich zu sein pflegen.

Einer Angabe Zander's (l. c. 97) zufolge hat als erster Hewson*) das Gesetz aufgestellt, „daß die Nebennieren in den Mißgeburten, welche kein Hirn haben, nicht allein sehr klein sind, sondern daß sie auch sehr häufig fehlen". Weigert 98) führt an, daß außer anderen Autoren auch Morgagni und später Joh. Friedr. Meckel 99) diesen Befund bestätigten. (Ausführliche Literaturangaben siehe in der Arbeit von Zander (l. c. 97).)

Weigert 98) selbst berichtete 1885, daß er in allen von ihm untersuchten Fällen von Hemicephalie eine mehr oder weniger hochgradige Aplasie der Nebennieren sah; hingegen habe er im „Gegensatz zu den Erfahrungen Joh. Friedr. Meckel's, Förster's, Ruge's und Lomer's niemals ein wirkliches Fehlen derselben konstatiert".

Alexander 100) konnte 1891 in der ganzen Literatur keinen Fall finden, in dem Mangel oder Aplasie der Nebennieren mit gut entwickeltem Gehirn und Rückenmark zusammenfiel.

---

*) William Hewson, englischer Anatom, geb. 1739, gest. 1774.

98) *Carl Weigert*, Hemicephalie u. Aplasie der Nebennieren. Virchow's Arch. **100**, 176 (1885) u. Nachtrag **103**, 204 (1886). — 99) *Joh. Friedr. Meckel*, Handb. der pathol. Anat. **I**, 642 ff. (1842). (Zit. n. Weigert l. c. 98.) — 100) *Carl Alexander*, Untersuch. ü. die Nebennieren u. ihre Bezieh. zum Nervensystem. Beitr. pathol. Anat. u. allgem. Pathol. **XI**, 145 (1891).

Aus der großen Zahl der übrigen einschlägigen Arbeiten (siehe hierzu auch den Artikel von E. THOMAS **101**)) seien hier nur noch die neuesten Feststellungen ROBERT MEYER's **102**) hervorgehoben:

Dieser Forscher beschreibt zwei Fälle von Hemicephalie bei Feten, die wesentlich jünger waren als die sonst mitgeteilten Beobachtungen. Das eine Monstrum befand sich im 5., das andere im 2. Monat. Bei letzterem waren die Nebennieren in Form, Größe und Struktur ganz normal, und auch bei ersterem zeigten sie nur geringe Abweichungen. Aus diesen beiden Fällen geht, wie der Autor sagt, hervor, „daß bei Hemicephalie und Anencephalie nicht nur die Nebennierenanlage normal sein kann, sondern sich bis in den fünften 5. Fetalmonat annähernd normal erhalten kann. Letzteres ist um so bemerkenswerter, als es sich um einen sehr ausgeprägten Fall von Gehirndefekt handelt".

Andererseits stellte ROBERT MEYER bei 19 sonstigen Feten mit starken Gehirnmißbildungen (4 Fälle mit starker Exencephalocele und 15 Anencephalen), die er auf das Verhalten der Nebennieren hin untersuchte, folgendes fest:

In 6 Fällen zeigte sich keine Spur von Nebennieren; in 3 Fällen waren sie stark erweicht; die übrigen 10 Fälle konnten mikroskopisch untersucht werden; stets waren die Nebennieren erheblich verkleinert gegen die Norm; nur bei einem Neugeborenen mit großer Encephalocele, welche viel Gehirn enthielt, waren die Nebennieren leidlich groß; hier fand sich nur wenig Marksubstanz. „Die Verkleinerung", sagt MEYER, „geschieht stets auf Kosten der Rindenschicht, und zwar in erster Linie der Zona reticularis und Zona radiata. Verhältnismäßig am besten ist immer die Zona glomerulosa vorhanden und der peripherische Teil der Zona radiata."

Bezüglich der Fettreaktion der Nebennieren, der man neuerdings (siehe B. VEIT **103**)) besondere Aufmerksamkeit geschenkt hat, ergaben ROBERT MEYER's Untersuchungen keine wesentliche Differenz zwischen Anencephalen und normalen Neugeborenen. MEYER kann daher nicht den Erörterungen B. VEIT's **103**) folgen und einen Zusammenhang des Lipoidgehaltes mit dem Fehlen des Gehirns nicht zugeben, „da gerade die lipoidhaltigen Partien der Nebenniere erhalten sind, soweit überhaupt Nebennieren bestehen".

Vielfach ist nun die Frage erörtert worden, in welcher Weise der Zusammenhang zwischen den Hirndefekten und der Hypoplasie oder dem Fehlen der Nebennieren zu erklären sei.

Drei Möglichkeiten kommen in Betracht und sind von den Autoren diskutiert worden:

Erstens könnte es sich um einander koordinierte, von einer gemeinsamen Ursache bedingte Mißbildungen handeln.

Zweitens könnte der Defekt der Nebennieren und, was uns hier speziell interessiert, vielleicht der Mangel einer physiologischerweise stattfindenden und zur normalen Entwicklung des Gehirns notwendigen chemischen Einwirkung (Hormonwirkung) der Nebennieren auf das Zentralnervensystem die Ursache des cerebralen Defektes sein.

---

101) *E. Thomas*, Drüsen mit inn. Sekretion. In BRÜNING-SCHWALBE's Handb. der allgem. Pathol. u. patholog. Anat. des Kindesalters **II**, Tl. 1 (1913). — **102**) *Robert Meyer*, Nebennieren bei Anencephalie. VIRCHOW's Arch. **210**, 158 (1912). — **103**) *B. Veit*, Nebennieren bei Großhirndefekten. Dtsche. med. Woch. **1912**. S. 629.

Drittens ist es denkbar, daß sich die Dinge umgekehrt verhalten und die Hirnmißbildung die primäre, der pathologische Befund an den Nebennieren die sekundäre Anomalie ist:

1. Die erstgenannte Möglichkeit, daß es sich um koordinierte Anomalien handele, hat, wie es scheint, kaum Anhänger gefunden. Insbesondere hat sich Weigert (l. c. 98) gegen eine solche Auffassung ausgesprochen. „Der Umstand, daß die die Mißbildung des Kopfes hervorrufenden Momente an einer von der Nebennierenanlage so entfernten Stelle angreifen, spricht," meint Weigert, „sehr dagegen, daß beide etwa einer gemeinsamen Ursache ihre Entstehung verdanken." Robert Meyer (l. c. 102) weist diese Möglichkeit, aus einem anderen Grunde, ebenfalls von der Hand: „Die Verschiedenheit der Gehirnmißbildungen", die mit einer mangelhaften Entwicklung der Nebennieren typischerweise kombiniert sein können, „deutet", sagt er, „darauf hin, daß nicht in einer dritten gemeinsamen Ursache die Fehler begründet sind, sondern daß die Störung der Nebennieren direkt mit dem Gehirn zusammenhängt".

2. Die Möglichkeit andererseits, daß in den Nebennieren die primäre Störung und die Ursache der übrigen Mißbildungen zu suchen sei, hat speziell Alexander (l. c. 100) verteidigt. Veränderungen im Zentralnervensystem können, sagt dieser Autor, bei Feten „durch verschiedene Einflüsse bedingt sein; einer derselben ist gegeben durch den Einfluß der Nebennieren, und daher findet man bei Aplasie oder beim Fehlen derselben stets Abnormitäten im nervösen Zentralapparat". Diesen Zusammenhang führte Alexander darauf zurück, daß die „Nebennieren drüsige Organe" sind, und er erblickte eine Stütze für seine Auffassung darin, daß er das Lezithin in großen Mengen in den Nebennieren, dann feiner verteilt im Blut und in der Lymphe, — in keinem anderen Organe aber, als im Zentralnervensystem, in so reichlicher Menge, wie in den Nebennieren fand.

Auf einen ähnlichen Standpunkt stellte sich neuerdings Biedl (l. c. 14). Wie oben schon erwähnt, schreibt besonders dieser Autor den sog. innersekretorischen Drüsen des Fetus schon während des intrauterinen Lebens eine hervorragende Rolle zu, darunter auch den Nebennieren. Aus der Tatsache, daß sich „der gänzliche Mangel oder eine hochgradige Hypoplasie der Nebennieren" „nur mit anderweitigen bedeutenden Mißbildungen, insbesondere mit einer mangelhaften Hirnentwicklung vergesellschaftet findet, sowie „aus der gleichfalls längst bekannten Eigentümlichkeit des Menschen gegenüber den anderen Säugetieren, daß die Nebennieren und zwar, wie wir jetzt wissen, hauptsächlich der Rindenanteil, eine relativ so beträchtliche Größe im Embryonalleben erlangen", sagt Biedl (l. c. 14), „dürfte nicht nur die allgemeine Schlußfolgerung einer besonderen Bedeutung dieses Organes für das intrauterine Leben, sondern einer besonderen Beziehung zwischen Interrenalsystem und Hirnentwicklung gezogen werden".

3. Die dritte Möglichkeit, daß die primäre Störung im Gehirn zu suchen sei, hat einen Vertreter besonders in Weigert (l. c. 98) gefunden, der es andererseits entschieden von der Hand wies, daß etwa die Nebennierenaplasie die Hemicephalie hervorgerufen habe. „Es ist", sagt Weigert (unter anderem), „sehr unwahrscheinlich, daß ein solches Organ wie die Nebennieren, so wichtige Teile wie Hirn und Schädel in ihrem Wachstum beeinflussen könnte".

Diesen Einwand Weigert's aus dem Jahre 1885 wird man allerdings auf Grund unserer heutigen Erfahrungen über die Hormonwirkungen der Organe kaum gelten lassen, wie auch Alexander (l. c. 100) schon hervorgehoben hat.

Dennoch scheint aber die Ansicht Weigert's, daß die hochgradigen am Kopfende vorhandenen Störungen des Nervensystems die Nebennierenaplasie bedingen — eine Ansicht, der auf Grund einer ausführlichen Bearbeitung des Materials auch Zander (l. c. 97) beigetreten ist, — sich als berechtigt zu erweisen. Wenigstens sagt Robert Meyer (l. c. 102), über dessen neue Untersuchungen wir oben berichtet haben: „Meine Befunde zeigen positiv, daß die Nebenniere morphologisch in allen Teilen normal angelegt sein kann und auch im 5. Monat normale Größe haben kann, daß also eine sekundäre Atrophie erfolgt", die jedenfalls mit der Gehirnmißbildung zusammenhängt.

Wie Meyer meint, „scheint die mit der Gehirnmißbildung einhergehende Stoffwechselstörung die Nebenniere ungünstig zu beeinflussen. In welcher Art, das ist vorläufig unklar".

Die Resultate Robert Meyer's lassen es also, — soweit man auf Grund der Anencephalen einen Schluß zu ziehen versucht, — immerhin zweifelhaft erscheinen, ob die Nebennieren im intrauterinen Leben funktionieren, und — da anderweitige eine solche Funktion beweisende Tatsachen fehlen — so kann man eine innere Sekretion dieser Organe beim Fetus vorläufig jedenfalls nicht mit Sicherheit behaupten.

Eine interessante Beleuchtung aber scheint uns die Vorstellung von den innersekretorischen Beziehungen zwischen den verschiedenen Körperteilen des Fetus durch die Befunde bei Anencephalen auch dann zu erfahren, wenn die Nebennieren, wie Meyer vermutet, nur vom Zentralnervensystem abhängige Organe sind, die durch einen vom mißbildeten Gehirn bedingten fehlerhaften Stoffwechsel in spezifischer Weise geschädigt oder vernichtet werden.*)

Bemerkenswert ist hinsichtlich der etwaigen Wechselbeziehungen der sog. innersekretorischen Drüsen und speziell der Nebennieren beim Fetus auch, daß Zander (l. c. 97) bei einem menschlichen Anencephalus neben sehr kleinen Nebennieren eine auffallend große Thyreoidea und Thymus fand; allerdings konnte Magnus **104)** bei einer daraufhin gerichteten Untersuchung von 13 menschlichen Hemicephalen ein vikariierendes Verhältnis zwischen diesen Organen nicht konstatieren.

Unter Hinweis auf die ausführlichen Angaben über diesen Punkt in den Arbeiten von Zander (l. c. 97) und von E. Thomas (l. c. 101) sei ferner kurz darauf aufmerksam gemacht, daß auch Beziehungen zwischen der Entwicklung der Nebennieren und jener der Geschlechtsorgane zu bestehen scheinen. Inwieweit eine Wirkung der Nebennieren hierbei schon

*) An dieser Stelle sei nebenbei auch auf den eigentümlichen Zusammenhang hingewiesen, der, besonders den Untersuchungen von W. Fischer **103a)** zufolge, zwischen der „tuberösen Hirnsklerose" und „Gewebsmißbildungen" der Nieren besteht.

103a) ***W. Fischer,*** Die Nierentumoren bei der tuberösen Hirnsklerose. Beitr. pathol. Anat. (Ziegler) 50, 235 (1911). — **104)** ***R. Magnus,*** Ue. das anatom. Verhalten der Nebennieren, der Thyreoidea u. Thymus u. des Sympathicus bei Hemicephalen. Inaug. Diss. Königsberg 1889.

während des intrauterinen Lebens eintritt, geht, unseres Erachtens aus den bisherigen Beobachtungen nicht klar hervor.

Erwähnt sei schließlich folgendes:

Švehla 105) will durch Tierexperimente festgestellt haben, daß die Nebennieren von Rindsembryonen einen Stoff enthalten, welcher mit Wasser extrahiert und Hunden in den Blutkreislauf injiziert eine charakteristische Wirkung auf Pulsfrequenz und Blutdruck ausübt; der Autor bemerkt, daß auch Langlois und Rehns in einem Versuche am Hunde die Wirksamkeit des Nebennierenextraktes von einem Lammembryo ermittelten.

Im Gegensatz zu diesen Tieren sollen sich beim Menschen, nach Švehla, die wirksamen Stoffe der Nebenniere und anderer innersekretorischer Drüsen (Thymus, Schilddrüse) erst in einer späteren Zeit des Lebens entwickeln.

Daß diese Versuche die innere Sekretion der Nebennieren während des Fetallebens bei den genannten Tieren vollauf beweisen, kann man wohl nicht behaupten.

5. Schilddrüse.

Die Frage nach der Funktion der Schilddrüse im intrauterinen Leben hat in der Lehre vom Kretinismus eine nicht geringe Bedeutung. Auch gewisse Formen angeborener Knochenerkrankungen gaben Anlaß, an eine innere Sekretion der Schilddrüse im intrauterinen Leben zu denken.

So sagt O. Hertwig (l. c. 26): „Der bei der Kachexia thyreopriva beobachtete Symptomenkomplex zeigt vielfach Beziehungen zu dem Kretinismus und zur ‚fetalen Rachitis' und bietet hierdurch eine Stütze für die Theorie, welche auch jene beiden Erkrankungen von Störungen oder Vernichtung der Schilddrüse schon während des intrauterinen Lebens herleitet."

Kocher 106) erwähnte schon 1892 in seiner wichtigen Arbeit über Kretinismus, daß die Annahme einer Funktion der kindlichen Schilddrüse im Mutterleibe „vielen Autoren angesichts der erheblichen Größe des Organs selbstverständlich erscheint".

Auch in neuerer Zeit haben verschiedene Autoren, so Stöltzner und Michel (zit. nach Dieterle) im Hinblick auf die genannten Erkrankungen an der Bedeutung einer Funktion der fetalen Schilddrüse festgehalten.

Dagegen hat Kocher 106) darauf aufmerksam gemacht, daß, solange das Kind sich im Mutterleibe befindet, seine Gewebe durch das mütterliche Blut versorgt werden. „Wenn also", sagt Kocher, „auch die Schilddrüse des Fetus nicht zur Ausbildung gelangt, so funktioniert die Schilddrüse der Mutter vollkommen genügend für Mutter und Kind." Die Notwendigkeit einer Funktion der fetalen Schilddrüse besteht nach Kocher also nicht.

Ganz besonderen Wert hat man darauf gelegt, daß, wie auch Wieland 107) neuerdings betont, sich eine angeborene Athyreosis

105) *Svehla,* Experiment. Beitr. z. Kenntn. der inn. Sekretion der Thymus, der Schilddrüse u. der Nebennieren v. Embryonen u. Kindern. Arch. experim. Pathol. u. Pharmak. **43**, 321 (1900). — 106) *Th. Kocher,* Zur Verhüt. des Kretinismus u. kretinoider Zustände nach neuen Forschungen. Dtsch. Zs. Chir. **34**, 556 (1892). — 107) *Wieland,* Spezielle Pathol. des Bewegungsapparates (Stützapparates) im Kindesalter. In Brüning-Schwalbe's Handb. der allgem. Pathol. u. pathol. Anat. des Kindesalters. **II**, 1. Tl. (1913).

unmittelbar bei der Geburt und, wie behauptet wird, sogar noch innerhalb der ersten Lebenswochen, „nicht notwendig durch äußere Symptome zu verraten“ braucht, „und zwar wahrscheinlich deshalb nicht, weil das mütterliche Blut während des Embryonallebens vikariierend eintritt — KOCHER — für den Ausfall der fetalen Schilddrüsensekretion“.

Auf Veranlassung von E. KAUFMANN hat DIETERLE 108) die Folgen der Athyreosis beim Fetus studiert. Bei einem von ihm beschriebenen Falle handelte es sich um ein Kind, das zur rechten Zeit und, abgesehen von einem Schilddrüsendefekt, wohlentwickelt zur Welt kam; die deutlichen Zeichen der Krankheit, die das typische Bild „des sog. kongenitalen Myxödems von Pineles“ darbot, stellten sich erst im dritten Monat ein. Auch DIETERLE kommt daher zu dem Resultat, daß die kindliche Schilddrüse für die Entwicklung des Skeletts während des Fetallebens entbehrlich ist. „Die Folgen des angeborenen Schilddrüsenmangels für das Skelet treten“, sagt er, „ungefähr zur Zeit der Geburt auf.“ Allerdings sei es möglich, daß der Beginn der Störungen infolge von Athyreosis schon, wie LANGHANS annimmt, am Ende des Fetallebens sich bemerkbar macht. Jedenfalls aber ist, wie DIETERLE konstatiert, der Beginn der Skeletveränderungen bei Athyreosis „unter keinen Umständen in der ersten Fetalperiode zu suchen“.

Auf Grund des vorliegenden Tatsachenmaterials stellt auch E. THOMAS (l. c. 101) die Funktion der fetalen Schilddrüse in Abrede.

Was nun die bereits erwähnte sog. fetale Rachitis anbetrifft, so hat E. KAUFMANN 109), der sich eingehend mit diesem Gegenstande beschäftigt hat, den Namen „fetale Rachitis“ für die früher mit diesem Namen bezeichneten angeborenen Knochenveränderungen auf das entschiedenste verworfen.

E. KAUFMANN wies nach, daß man unter der sog. „fetalen Rachitis“ im wesentlichen zwei ganz verschiedene Affektionen zusammengefaßt hat: erstens die Chondrodystrophia fetalis, die nach KAUFMANN „auf einer mangelhaften Knorpelwucherung und frühzeitigem Aufhören der endochondralen Ossifikation“ beruht, und zweitens die Osteogenesis imperfecta, die durch „eine mangelhafte Ausbildung von Knochensubstanz sowohl von seiten der Markosteoblasten wie von seiten des Periostes“ charakterisiert wird.

In seiner schon erwähnten, unter Leitung von KAUFMANN angefertigten Arbeit hat nun DIETERLE 108) nachgewiesen, daß keine Form von fetaler Skeletterkrankung auf Störung der Schilddrüsenfunktion zurückgeführt werden kann; denn zwischen der Chondrodystrophie und Osteogenesis imperfecta einerseits und den auf Athyreosis beruhenden Veränderungen des Knochensystems andererseits bestehen wesentliche Unterschiede.

(Hinsichtlich weiterer Einzelheiten sei auf die Arbeiten von DIETERLE 108), WIELAND (l. c. 107) und THOMAS (l. c. 101) verwiesen.)

Ebenso wie bei der Nebenniere müssen wir uns daher auch hinsichtlich der Schilddrüse mit dem negativen Resultate begnügen, daß die klinischen und pathologisch-anatomischen Er-

---

108) *Dieterle,* Die Athyreosis, unter besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden Schilddrüsenveränderungen usw. VIRCHOW's Arch. **104**, 56 (1906). — 109) *E. Kaufmann,* Lehrb. der speziellen pathol. Anat. Berlin 1911.

fahrungen vorläufig keinen Beweis für eine innere Sekretion der fetalen Schilddrüse unter physiologischen Verhältnissen ergeben.

Dagegen deuten einige experimentelle Erfahrungen darauf hin, daß die Schilddrüse im intrauterinen Leben eine Funktion unter gewissen pathologischen Bedingungen auszuüben vermag, daß sie also einer Funktion immerhin zu dieser Zeit bereits fähig ist:

Halsted (zit. nach Schlagenhaufer und Wagner v. Jauregg **110**)) sowie Gauthier (zit. nach Ballantyne (l. c. 21)) und Edmunds (zit. nach Ballantyne (l. c. 21)) haben nämlich bei trächtigen Tieren einen Teil der mütterlichen Schilddrüse entfernt und beobachtet, daß nach diesem Eingriff die Jungen eine hypertrophische Schilddrüse bekommen. Möglicherweise ist, wie auch Ballantyne (l. c. 21) meint, dieser Befund in dem Sinne zu deuten, daß in diesem Falle die kindliche Schilddrüse vikariierend für die mütterliche eingetreten ist.

(Endlich sei hier noch erwähnt, daß nach Svehla (l. c. 105) bei Rindsembryonen, wie die Nebennieren (s. oben) so auch die Schilddrüse einen spezifisch wirksamen Stoff enthalten soll.)

6. Hypophysis.

Interessierten uns bei der Erörterung eines etwaigen innersekretorischen Einflusses der Nebennieren die Befunde bei Mißbildungen mit Hirndefekten, bei Besprechung der Schilddrüse Fälle von angeborenem Myxödem und von Chondrodystrophie und Osteogenesis imperfecta, so kommen, wenn wir uns nun der **Hypophysis** zuwenden, hauptsächlich die Beobachtungen von angeborenem Riesenwuchs und Akromegalie in Betracht.

(Die Bedeutung der Hypophysis für das Krankheitsbild der Akromegalie im extrauterinen Leben kann hier als bekannt vorausgesetzt werden; s. Handb. der Biochemie Bd. III, 1, 340.)

Die Frage nach den Beziehungen zwischen der fetalen Hypophysis und dem Gigantismus des Fetus sowie der Akromegalie hat kürzlich E. Thomas (l. c. 22) einer Erörterung unterzogen. Er gelangt zu dem Resultat, daß bisher überhaupt kein einziger zweifelloser Fall von Akromegalie im Kindesalter festgestellt sei.

Ein von Thomas untersuchtes Kind von $6^1/_2$ Monaten mit abnorm hohem Geburtsgewicht zeigte eine etwas übernormale Körperlänge, vorzeitiges Auftreten von Knochenkernen, vorzeitige Synostose der Schädelknochen und eine unproportionierte Länge der Hände und Füße. Es waren keinerlei Anhaltspunkte für eine Vergrößerung der Hypophyse vorhanden.

Eine interessante, kürzlich veröffentlichte Beobachtung Salle's **111**) die B. Fischer **112**) im Sinne der „hyperpituitaristischen Theorie der

---

110) *Schlagenhaufer* u. *Wagner v. Jauregg*. Beitr. zur Aetiol. u. Pathol. des endemischen Kretinismus. Leipzig u. Wien 1910. — **111**) *Salle*. Ue. einen Fall v. angeborener abnormer Größe der Extremitäten mit einem an Akromegalie erinnernden Symptomenkomplex. Jahrb. Kinderhk. 75 (1912). — **112**) *B. Fischer*, Hypophysis und Akromegalie. Frankfurter Zs. Path. **XI**, 130 (1912).

Akromegalie" auffaßt, will Thomas nicht als einen Fall von Akromegalie anerkennen:

Salle fand nämlich bei einem im Alter von $2^1/_2$ Monaten verstorbenen Kinde, das schon bei seiner Aufnahme in die Klinik, einen Tag nach der Geburt, an Akromegalie erinnernde Symptome (abnorme Größe der Extremitäten u. a.) zeigte, bei der Sektion eine vergrößerte Hypophyse. Salle ist der Ansicht, daß in diesem Falle „die Symmetrie" der „auf einem verstärkten Längenwachstum beruhenden Erscheinungen" auf eine einheitliche Ursache hinweist, und eine solche ist, sagt er, am „ehesten in einer Hyperfunktion der Hypophyse zu suchen".

Thomas macht bei seinen Erörterungen auch auf die Beobachtung von Hahn (zitiert nach Thomas) aufmerksam, der jüngst am Institut von R. Hertwig nachwies, „daß die sog. Riesenlarven eine nicht nur absolut, sondern auch relativ vergrößerte Hypophyse besitzen". Doch kann man, meint Thomas, aus einem solchen Befund bei Amphibien, deren Entwicklung sich außerhalb der trophischen Sphäre eines Muttertieres vollzieht, nicht ohne weiteres auf den Menschen schließen. Man müßte, wenn ein Zusammenhang zwischen angeborenem Riesenwuchs und Hypophyse bestände, bei neugeborenen Riesenkindern eine vergrößerte Hypophyse nachweisen können; eine solche sei aber bisher weder gesucht noch gefunden worden.

Alles in allem kommt Thomas zu dem Resultat, daß beim Menschen ein Einfluß der eigenen Hypophyse des Embryo auf dessen Organe nicht vorliegt.

Die oben erwähnte Beobachtung Salle's dürfte aber, unseres Erachtens (soweit ein einzelner Fall einen Schluß erlaubt), doch dafür sprechen, daß wenigstens unter pathologischen Verhältnissen eine hypertrophische Hypophyse eine ähnliche Wirkung beim Fetus wie im extrauterinen Leben ausüben kann. Ein Rückschluß auf die Funktion der embryonalen Drüse unter **physiologischen** Bedingungen ist allerdings auch hier wieder nicht zulässig.

Jedenfalls aber verdienen die soeben erwähnten Beobachtungen Hahn's bei Amphibien weitere Beachtung und Prüfung.

In Fällen, wo es sich um nicht übertragene, totgeborene Riesenkinder handelt, werden systematische Untersuchungen der Hypophysis zweckmäßig sein.

7. Thymus.

Mit einigen Worten sei auch der Thymus gedacht.

Beweise für die innersekretorische Tätigkeit der Thymus im intrauterinen Leben haben wir nicht, doch ist an die Beziehungen des Organes zum Status thymico-lymphaticus und an die Möglichkeit, daß hierbei schon intrauterin eine fehlerhafte Funktion der Thymus stattfinden könnte, zu denken (siehe oben Seite 15 den Hinweis Biedl's auf diese Konstitutionsanomalie).*)

*) Anmerk. bei der Korrektur: In der zweiten Auflage seines Buches sagt Biedl: „Bei dem heutigen Stande der Kenntnisse ist der Status thymico-lymphaticus oder hypoplasticus am ehesten noch als eine Anomalie der gesamten Organisation des Körpers aufzufassen, welche vielleicht schon in einer fehlerhaften Anlage und in der mangelhaften Entwicklung einer Reihe von

Daß Verf. (l. c. 47e) in einem Falle bei einem neugeborenen Riesenkinde neben einer minimal entwickelten Schilddrüse auch eine minimale Thymus fand, wurde schon oben (Seite 16) erwähnt.

Endlich bemerken wir, daß nach R. Magnus (l. c. 104) bei Anencephalen Wechselbeziehungen zwischen der Größe der Thymus und der der Thyreoidea bestehen sollen, und daß Svehla (l. c. 105) bei Rindsembryonen auch in der Thymus (vgl. oben S. 36 und S. 38) einen spezifisch wirksamen Stoff gefunden hat.

8. Pankreas.

Die Geburten zuckerkranker Kinder (siehe hierüber auch unten S. 44) lassen schließlich an die Möglichkeit denken, daß das Pankreas des Fetus bereits eine ähnliche für den Zuckerstoffwechsel wichtige innersekretorische Funktion auszuüben habe, wie man sie dem Pankreas im extrauterinen Leben heute zuschreibt. Untersuchungen des Pankreas von Neugeborenen mit Diabetes liegen allerdings, unseres Wissens und soweit wir dies aus einer Tabelle, die Offergeld **112a)** über derartige Fälle gegeben hat, entnehmen können, bisher nicht vor.*)

Aus der vorstehenden Uebersicht ergibt sich, daß wir bisher im ganzen nur sehr wenige positive Anhaltspunkte für einen Einfluß der sog. innersekretorischen Drüsen des Fetus auf seine Entwicklung besitzen.

Sollte aber — das wollen wir am Schlusse dieses Kapitels nochmals hervorheben — die weitere Forschung ergeben, daß sich diese Drüsen während des intrauterinen Lebens physiologischerweise tatsächlich in einem Ruhezustand befinden, so bliebe immer noch die Möglichkeit offen, daß diese Organe doch bereits wenigstens funktionsfähig sind und daß unter pathologischen Verhältnissen ihre Funktion vorzeitig angeregt werden und als ein für die Entwicklung des Fetus wichtiger Faktor in die Erscheinung treten kann. (Siehe die vorstehenden Erörterungen über die Schilddrüse und die Hypophysis.)

Es besteht in dieser Beziehung vielleicht eine gewisse Aehnlichkeit zwischen diesen Drüsen und den fetalen **Nieren**, die unter physiologischen Verhältnissen eine, wenigstens beim Kaninchen, höchstens geringe exkretorische Tätigkeit vollziehen, aber gegen Ende der Schwangerschaft sicher schon funktionsfähig sind und unter pathologischen Verhältnissen in ausserordentlichem Maße zur Ausübung ihrer exkretorischen Funktion angeregt werden können (siehe hierzu Bruno Wolff (l. c. 1, 2, 4)).

Hormonorganen während des Embryonallebens begründet ist, und später zu einer polyglandulären Insuffizienz und zur Störung des Gleichgewichts der endokrinen Organe führt".

*) Nicht unerwähnt sei hierbei, daß Offergeld **112a)**, der in einer Beobachtung vom Diabetes der Mutter und des Kindes **112b)** die Plazenta enorm reich an Kohlehydraten fand, die Ursache für die Erkrankung der Frucht „in dem krankhaften Zustande der Plazenta" erblickte.

112a) ***Offergeld.*** Die Wechselbeziehungen zwischen Diabetes u. dem Generationsprozeß. Würzburger Abhandl. aus d. Gesamtgeb. d. Medizin. **IX**, 3. u. 4. H. (1909). — **112b)** ***Offergeld,*** Zuckerkrankheit u. Schwangerschaft in ihren Wechselbezieh. Arch. Gyn. **86**, 160 (1908).

III. Die gegenseitigen Beeinflussungen von Mutter und Kind während der Schwangerschaft durch Hormone, die von dem einen oder anderen dieser beiden Individuen gebildet werden und auf das andere übergehen.

a) Allgemeine Bemerkungen über die Rolle der Hormone bei dem symbiotischen Konnex zwischen Mutter und Kind.

Auch bei den Beziehungen „zwischen dem befruchteten Ei und dem mütterlichen Körper", sagt Wagner (l. c. 46) in seinem leider nur fragmentarisch hinterlassenen „Versuch einer allgemeinen pathologischen Morphologie", „handelt es sich um eine Art Korrelation, jedoch ist die Zelle und der Zellkomplex, von dem der mütterliche Körper beeinflußt wird, nur im uneigentlichen Sinne (wenigstens bei den Tieren) ein Teil dieses Körpers. Das vom Sperma befruchtete Ei ist ja aus dem Verbande des mütterlichen Körpers herausgelöst und befindet sich mit diesem nur in „symbiotischem" Konnex".

Wie weit dieser „symbiotische Konnex" unter gewissen pathologischen Bedingungen gehen kann, zeigten Versuche des Verfassers (l. c. 2, 4) an trächtigen Kaninchen. Es ergab sich, daß, wenn man den Muttertieren die Nieren exstirpiert, die Nieren der Feten bis zu einem gewissen Grade vikariierend für die mütterlichen einzutreten vermögen, und daß es jedenfalls Stoffwechselprodukte der Mutter, die unter diesen Verhältnissen von der Mutter auf die Frucht übergehen, sind, die den Anreiz zu der vikariierenden Funktion der fetalen Nieren abgeben.

Es mag dahingestellt bleiben, ob man auch in diesem Falle von einer Hormonwirkung auf die fetalen Nieren sprechen darf. Jedenfalls aber haben im übrigen neuere Arbeiten manche Anhaltspunkte dafür geliefert, daß unter physiologischen und pathologischen Bedingungen in der Schwangerschaft Stoffwechselprodukte von einem in das andere Individuum gelangen und nach Art von Hormonen wirken können.

Wie man die „von dem befruchteten Ei auf die Mutter übergehenden Einflüsse deuten soll, das", meinte Wagner (l. c. 46), „weiß noch kein Mensch". „Man kann", schreibt er, „auch hier nur sagen, daß die Beziehungen zwischen Mutter und Embryo physiologisch genau prästabiliert sind und daß die für die Entstehung der Gewebsneu- und -umbildungen erforderlichen idioplastischen Anlagen in den Geweben des mütterlichen Körpers latent vorhanden sein müssen. Diese latenten Anlagen bedürfen vor ihrer Aktivierung, resp. vollkommenen Aktivierung, gewisser vom befruchteten Ei, resp. vom Embryo und Fetus ausgehender Bedingungen, deren Wesen aber noch durchaus unbekannt ist."

Die neueren Forschungen haben uns nun in das Wesen dieser „Bedingungen" etwas tiefer eindringen lassen; denn wir haben, wie gesagt, berechtigten Grund zu der Annahme, daß auch hier wieder Hormone eine spezifische im Haushalte der Natur genau bestimmte Rolle spielen.

Man könnte eine gewisse Schwierigkeit für diese Annahme darin erblicken, daß wir über die chemische Natur der Hormone bisher nur äußerst wenig wissen. Stellt man sich unter den Hormonen hochmolekulare Körper vor, so könnte man nämlich die Frage aufwerfen, ob es überhaupt möglich sei, daß solche Stoffe die plazentare Scheidewand durchdringen und von einem Individuum in das andere übertreten.

Indessen haben die Forschungen von Paul Ehrlich **113)**, Polano **114)**, Wegelius **115)** u. a. gelehrt, daß auch Antitoxine — trotz ihres Charakters als hochmolekulare Körper — von der Mutter auf die Frucht übergeführt zu werden vermögen. Die Plazenta, deren Chorionepithel beim Stoffaustausch eine aktive, elektive Rolle spielt, ist eben nicht, wie dies v. Behring seinerzeit annahm, mit einem einfachen Dialysator zu vergleichen. (Näheres siehe hierzu in den zusammenfassenden Arbeiten von E. Kehrer **116)**, L. Zuntz **117)** und Bruno Wolff **118)**.) „Während," sagt L. Zuntz (l. c. 117), „die chemische Untersuchung der Plazenta es außerordentlich wahrscheinlich macht, daß die Eiweißkörper des mütterlichen Blutserums bis zu einem gewissen Grade gespalten werden, um in den fetalen Kreislauf aufgenommen zu werden, zeigen" die Beobachtungen der Antitoxine (und auch der Agglutinine), „daß auch eine unveränderte Resorption gewisser Eiweißkörper möglich ist".

Dazu kommt, daß, den Untersuchungen von Schmorl, Veit u. a. zufolge, sehr häufig Zottenteile der Plazenta, die in die Venen des Uterus eingebrochen sind, losgerissen und in entfernte Organe der Mutter verschleppt werden, wo sie sich dann, wie Scholten und Veit **119)** darzutun versuchten, unter der Einwirkung eines von der Mutter gebildeten Antikörpers, das sog. „Synzytiolysins", auflösen und ihre Bestandteile von der Mutter resorbiert werden.

Kurz bemerkt sei, ehe wir zu einer Erörterung der gegenseitigen Beziehungen von Mutter und Frucht in Einzelheiten übergehen, hier auch folgendes:

Wie oben (Seite 12, 13) erwähnt, bewirken die Hormone zwar die abhängige Differenzierung einzelner Teile des Organismus von einem anderen. Wenn wir jedoch das Individuum als ganzes ins Auge fassen, muß man sagen, daß die Hormone als ein Mittel seiner „Selbstdifferenzierung" anzusehen sind.

Ziehen wir nun aber auch die Möglichkeit in Betracht, daß in der Schwangerschaft eine physiologisch notwendige wechselseitige Beeinflussung von Mutter und Kind stattfindet, so handelt es sich hierbei um die abhängige Entwicklung des Individuums durch **außerhalb** des Organismus liegende Ursachen, also — auch

---

113) ***Paul Ehrlich,*** Ue. Immunität durch Vererbung u. Säugung. Zs. Hygiene u. Infektionskrankh. **XII** (1892). — **114)** ***Polano,*** Der Antitoxinübergang v. der Mutter auf das Kind. Ein Beitr. zur Physiol. der Plazenta. Zs. Geburtsh. u. Gyn. **53**, 456 (1904). — **115)** ***Wegelius,*** Untersuchungen ü. die Antikörperübertragung v. Mutter auf Kind. Arch. für Gynäk. **94**, 265 (1911). — **116)** ***E. Kehrer,*** Der plazentare Stoffaustausch in seiner physiol. u. pathol. Bedeut. Würzburger Abhandl. **VII**, 2./3. H. (1907). — **117)** ***L. Zuntz,*** Der Stoffaustausch zwischen Mutter u. Frucht. Ergb. Physiol. VII. Jahrg. **1908**, S. 403 u. Hbd. d. Biochem. **IV**, 2. — **118)** ***Bruno Wolff,*** Allgem. Mißbildungslehre u. fetale Erkrankungen. In Brüning-Schwalbe's Handb. d. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. d. Kindesalters. **I**, Tl. 1. Wiesbaden 1912. — **119)** ***Scholten*** u. ***Veit,*** Syncytiolyse u. Hämolysin. Zs. Geburtsh. u. Gyn. **49**, 210 (1903).

vom Standpunkt des Gesamtindividuums aus — um abhängige Differenzierung durch Hormone.

Betrachtet man jedoch — gewissermaßen vom Standpunkt der Art aus — Mutter und Fetus als ein noch zusammenhängendes Ganzes, so kann man andererseits doch sagen, daß die während der Schwangerschaft von einem auf das andere Individuum übertretenden Hormone im Dienste der Selbstdifferenzierung eben dieses Ganzen, also im Dienste der Selbstdifferenzierung der Art stehen.

b) Spezielle Erörterung der gegenseitigen Beeinflussungen von Mutter und Kind durch Hormone.

1. Beeinflussung des Kindes in seiner Entwicklung durch von der Mutter gebildete Hormone.

Im vorhergehenden (S. 17) ist bereits von der sog. „Schwangerschaftreaktion fetaler Organe“ die Rede gewesen. H. Bayer (l. c. 56) hat nun an der Hand seiner Präparate, auf die zu diesen Schwangerschaftsreaktionen zu zählende Erscheinung hingewiesen, daß der Uterus des Neugeborenen, nach einem lebhaften Wachstum dieses Organes in der fetalen Periode, „eine postfetale Involution eingeht, die wahrscheinlich sehr rasch nach der Geburt abläuft“, und daß der Uterus dann während der Kinderjahre in einem Zustand relativer Wachstumsruhe verharrt.

Während diese merkwürdige Tatsache nach der oben erwähnten Ansicht Halban's auf einer inneren Sekretion der Plazenta beruhen soll, hat H. Bayer (l. c. 57), und zwar schon vor Halban, die Hypothese aufgestellt, daß das erhebliche Wachstum der Gebärmutter in der fetalen Periode durch innere Sekrete des **mütterlichen** Eierstocks veranlaßt werde, die die plazentare Scheidewand passieren und dann im Kinde den „notwendigen Impuls liefern“.

In einem ähnlichen Sinne erörtert neuerdings F. Cohn **119 a)** die Möglichkeit, daß die mütterlichen Eierstöcke auf das Wachstum der fetalen Brustdrüsen während der Schwangerschaft einwirken; doch weist er, einer solchen Annahme gegenüber, darauf hin, daß Essen-Möller und Asch (zit. nach Cohn) nach doppelseitiger Exstirpation der mütterlichen Eierstöcke in graviditate an den Brustdrüsen der Neugeborenen keine auffälligen Veränderungen wahrnahmen.

Die Vermutung, daß von der Mutter bereitete innere Sekrete für die Entwicklung des Kindes eine noch weitergehende Bedeutung besitzen, hat, wie oben erwähnt, schon 1892 Kocher (l. c. 106) ausgesprochen, der annimmt, daß während der Schwangerschaft von der mütterlichen Schilddrüse bereitete Stoffe auch das Kind mit den spezifischen Produkten dieses Organes versorgen.

Aehnlich sagte auch Ballantyne (l. c. 21) im Jahre 1902, daß die mütterliche Schilddrüse die Aufgabe haben mag, „Jodothyrin“ sowohl für den mütterlichen wie für den kindlichen Körper zu produ-

---

119 a) *F. Cohn,* Die innersekretorischen Beziehungen zwischen Mamma u. Ovarium. Mon.-Schr. Geburtsh. u. Gyn. **37**, H. 1 (1913).

zieren, und in verallgemeinertem Sinne hat sich auf diesen Standpunkt neuerdings E. Thomas (l. c. 22) gestellt.

Wie schon erwähnt, hält nämlich Thomas eine Einwirkung der eigenen innersekretorischen Drüsen des Embryo auf seine Körperform nicht für wahrscheinlich. Dagegen weist er auf die gleichmäßige Vergrößerung „der mütterlichen endokrinen Organe" während der Schwangerschaft hin:

„Die Schilddrüse" sagt Thomas, „die Hypophyse, die Nebenniere, insbesondere in ihrem kortikalen Abschnitte, zeigen morphologisch nachweisbare Hypertrophie, bei den schwankenden Größenverhältnissen der Epithelkörperchen ist dieser Nachweis nicht geführt worden, indessen zeigt uns die Tatsache, daß bei latent tetanischen Tieren die Krankheit manifest wird, wenn Schwangerschaft eintritt, daß auch hier eine erhöhte Inanspruchnahme stattfindet".

Es liegt, meint Thomas, der Gedanke nahe, daß diese mütterlichen innersekretorischen Organe „neben ihrem eigenen, den Körper der Frucht mit spezifischen Erzeugnissen zu versorgen haben".

Bei dieser Gelegenheit sei auch der Erfahrung gedacht, daß an Diabetes erkrankte Schwangere nicht selten abgestorbene oder ebenfalls zuckerkranke Kinder zur Welt bringen. (Zusammenstellung solcher Fälle siehe bei Offergeld (l. c. 105a).) Es wäre unseres Erachtens u. a. (siehe oben S. 40) in Zukunft auch die Möglichkeit in Erwägung zu ziehen, daß eine veränderte Funktion der für den Zuckerstoffwechsel in Betracht kommenden innersekretorischen Organe der Mutter zur Ursache, nicht nur für den Diabetes der Mutter, sondern zugleich auch für diese ätiologisch noch nicht aufgeklärte Erkrankung des Fetus wird.

Erwähnt sei auch die Vermutung von B. Veit (l. c. 103), daß Erkrankungen der innersekretorischen Drüsen der Mutter vielleicht Gehirnmißbidungen beim Fetus (Anencephalie u. ähnl.) herbeiführen könnten.

Daß alle diese Hypothesen noch der Stütze durch weitere Untersuchungen bedürfen, ist selbstverständlich.

2. Beeinflussung der Mutter durch Hormone, die während der Schwangerschaft vom Kinde gebildet werden.

Eine große Reihe von Tatsachen spricht dafür, daß Stoffe, die der Fetus (oder die fetale Plazenta) sezerniert, im Körper der Mutter unter physiologischen Verhältnissen eine wichtige Rolle spielen und unter pathologischen Bedingungen zur Ursache schwerer Erkrankungen der Mutter werden.

α) Von großem Interesse ist zunächst die Lehre, daß die eigentümlichen und mannigfaltigen Umwandlungen, die sich im Organismus des Weibes unter dem Einfluß der Schwangerschaft vollziehen, ihre Ursache in Stoffen haben, die das werdende Kind bzw. seine Plazenta hervorbringt und die an die Mutter abgegeben werden.

Im vorhergehenden wurde bereits erwähnt, daß einer von Halban (l. c. 55) aufgestellten Theorie zufolge, die sog. „Schwangerschaftsreaktion fetaler Organe" durch Sekrete hervorgerufen sei, die die

Plazenta resp. ihr Chorionepithel abscheidet. Die gleiche Ursache nahm HALBAN auch für die in der Schwangerschaft typischerweise eintretenden Veränderungen des mütterlichen Organismus an.

Nach der Geburt fallen die von der Placenta abgeschiedenen Substanzen fort, und es kommt, nach HALBAN, nunmehr zu einer puerperalen Involution aller Organe, welche während der Schwangerschaft hypertrophierten.

U. a. hat HALBAN 120) auch beobachtet, daß in der Schwangerschaft ein vermehrtes Wachstum der Haare auftrete und daß eine bei Frauen etwa vorhandene Bartanlage stärker werde. Auch dieses Symptom erklärte er, ebenso wie die seit alters bekannten Schwangerschaftsveränderungen, durch innere Sekretion der fetalen Plazenta, oder, wie wir heute wohl sagen können, durch Hormonwirkungen dieses Organes, nicht minder ein anderes interessantes Phänomen, auf das er aufmerksam machte: Er konnte sich nämlich davon überzeugen, daß viele Frauen, die in einem Alter gravid werden, in dem das Knochenwachstum noch nicht abgeschlossen ist, während der Schwangerschaft ein verstärktes Längenwachstum aufweisen.

Inwieweit HALBAN bei der Aufstellung seiner Theorie schon Vorläufer gehabt hat (s. darüber die Diskussion in der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien im Anschluß an einen Vortrag von MANDL 121)), mag hier dahingestellt bleiben; jedenfalls dürfte HALBAN das Verdienst zukommen, diese Theorie eingehend begründet und allgemeiner bekannt gemacht zu haben.

Ganz besondere Wichtigkeit aber hat die in Rede stehende Theorie für die Frage nach der Graviditätshypertrophie der Brustdrüsen und der Auslösung der Milchsekretion nach der Entbindung gewonnen.

Auf diesen Punkt wollen wir etwas näher eingehen:

„Gegen die einst allgemein geltende Anschauung, daß die Graviditätshypertrophie der Mamma durch einen nervös vermittelnden Nexus zwischen der Brustdrüse und dem graviden Uterus ausgelöst werde," sagt BIEDL (l. c. 6) in seinem Buche über „die innere Sekretion", „sind lange schon genügende Argumente beigebracht worden. Es sei hier nur auf den Versuch von GOLTZ und EWALD hingewiesen, welche bei einer Hündin nach Exstirpation des ganzen lumbosakralen Markes eine normale Vergrößerung der Brustdrüsen während der Schwangerschaft und tadelloses Sauggeschäft nach der Geburt beobachten konnten. RIBBERT konnte nach gelungener Transplantation einer Brustdrüse in der Nähe des Ohres beim Meerschweinchen eine Anschwellung und nach dem Wurf Milchsekretion der eingepflanzten Brustdrüse wahrnehmen.

Es kann somit keinem Zweifel unterliegen, daß das Wachstum der Milchdrüse während der Schwangerschaft durch einen auf chemischem Wege wirksamen Reizstoff ausgelöst wird."

In seinem schon erwähnten, bemerkenswerten Vortrag im Jahre 1906 teilte nun STARLING (l. c. 12) mit, daß er in Gemeinschaft mit Fräulein LANE-CLAYPON versucht habe, die Frage nach der

---

120) *Halban*, Ue. ein bish. nicht beachtetes Schwangerschaftssymptom (Hypertrichosis graviditatis). Wiener klin. Woch. 1906, Nr. 1. — 121) *Mandl*, Die klin. Bedeutung der Milchsekretion bei bestehender Schwangerschaft. Vortr. u. Diskussion. Wiener klin. Woch. 1905, Nr. 3 u. 4.

Auslösung der Milchsekretion auf experimentellem Wege zu beantworten:

Virginalen Kaninchen wurden Extrakte von Embryonen, von Ovarien, Plazenten und von Uterusschleimhaut injiziert, in der Hoffnung, dadurch eine ähnliche Mammahypertrophie, wie sie der Gravidität zu eigen ist, herbeizuführen. Es gelang in der Tat in 6 Fällen, in denen das Extrakt von Embryonen stammte, ein Wachstum der Brustdrüsen zu erzielen. In einem dieser Versuche, in welchem die Einspritzungen 5 Wochen lang fortgesetzt wurden, kam es sogar zur Bildung wirklich sezernierender Acini im peripheren Anteil der Drüse. Dagegen trat in einer Anzahl von Versuchen, in denen Extrakte von Uterus, Plazenta oder Ovarien verwendet wurden, keinerlei Wachstum ein.

Aus diesen Resultaten folgerte Starling, „daß unter normalen Verhältnissen das Wachstum der Milchdrüse während der Schwangerschaft durch eine chemische Substanz, ein Hormon bedingt ist, welches hauptsächlich im heranwachsenden Embryo erzeugt und durch die Plazenta hindurch auf dem Wege des Blutserums der Drüse zugeführt wird".

Starling hielt es bis zu einem gewissen Grade für wahrscheinlich, daß das Brustdrüsenhormon dem pankreatischen Sekretin oder dem Adrenalin verwandt sei, da es Erhitzen vertrage, ohne seine Eigenschaften einzubüßen. Neueren Untersuchungen von Aschner und Grigoriu **122)** zufolge wird aber das die Brustdrüsensekretion anregende Agens durch „Alkohol und Hitze" zerstört.

Aehnlich wie es Halban tat, nimmt Starling des weiteren an, daß die Auslösung der Milchsekretion nach der Entbindung ihren Grund habe in der Entfernung des das Wachstum der Mamma anregenden Reizes. „Mit der Entfernung der Quelle, aus der das hemmende Hormon hervorgegangen ist," sagt dieser Forscher, „wird das Drüsengewebe, dem nunmehr ein hoher Grad von Leistungsfähigkeit innewohnt, in einen Zustand von autonomer Dissimilation übergehen, es wird eine Periode langdauernder Tätigkeit einsetzen".

Eine Reihe von Autoren [Foà (zit. nach Biedl), Biedl und Königstein (l. c. 6), Basch (l. c. 58) **123)**, Aschner und Grigoriu **122)**] haben seither die Experimente von Starling und Lane-Claypon in ähnlicher oder abgeänderter Weise nachgeahmt. Es bestätigte sich, daß man Brustdrüsenhypertrophie und auch Milchsekretion in der Tat durch Injektion von fetalen Gewebsprodukten bei virginalen Tieren erzielen kann. Foà zeigte im speziellen, daß die Hormone nicht artspezifisch sind; denn er vermochte bei einem jungfräulichen Kaninchen auch durch Injektion von Extrakten von Rinderfeten eine Anschwellung der Mamma und das Auftreten einer milchähnlichen Flüssigkeit zu erzeugen (zit. nach Biedl (l. c. 6)).

Eine Streitfrage blieb es dabei zunächst, ob das wirksame Extrakt in den Feten, wie Starling, oder in der Plazenta,

---

122) ***Aschner*** u. ***Grigoriu,*** Plazenta, Fetus u. Keimdrüse in ihrer Wirkung auf die Milchsekretion. Arch. Gynäk. **94**, 766 (1911). — **123)** ***Basch,*** Plazenta, Fetus u. Ovarium in ihrer Beziehung zur experiment. Milchsekretion. Erwiderung. Arch. Gynäk. **96**, 204 (1912).

wie Halban angenommen hatte, zu finden sei. Den neueren Ergebnissen von Basch (l. c. 58) und von Aschner und Grigoriu 122) zufolge gelingt es mit Extrakten aus allen beiden, die fragliche Wirkung zu erzielen; doch meint Basch (l. c. 58), daß die Reizstoffe von der Plazenta erzeugt werden und im Fetus nur deshalb enthalten seien, weil sie sekundär auf ihn übergehen.

In der Kritik der Resultate behauptete Basch ferner, daß das Plazentarsekret als solches die Milchsekretion anrege. Gegen diese Annahme hat sich Biedl (l. c. 6) gewandt, der meint, daß man bei dieser Auffassung vor einem Rätsel stände; denn man begreife nicht, weshalb während der ganzen Dauer der Schwangerschaft ja doch keine Milchabsonderung auftrete.

Biedl (l. c. 6) selbst gibt eine andere Erklärung, die der oben wiedergegebenen Starling's ähnlich ist: In dem „Wachstum hat man," nach Biedl, „einen assimilatorischen Stoffansatz" zu erblicken, „bei welchem der dissimilatorische Zerfall gehemmt ist. Die wachsende Brustdrüse wird nicht oder nur sehr unvollkommen, i. e. Kolostrum sezernieren". Erst mit dem „Wegfall des" — (nach Ansicht von Biedl vom Fetus, und nicht von der Plazenta) — „ausgehenden assimilatorischen Hormons, also nach der Geburt, wird der dissimilatorische Zerfall, d. h. die Sekretion, uneingeschränkt in die Erscheinung treten können."

Aschner und Grigoriu (l. c. 122) erwähnen übrigens, daß sie bei ihren mit Organextrakten behandelten Tieren außer den Veränderungen an der Brustdrüse, auch noch anderweitige Erscheinungen auftreten sahen, die Schwangerschaftsveränderungen ähnelten. —

β) Aber nicht nur in dieser, sondern auch in ganz anderer Richtung sollen vom Fetus oder von der Plazenta produzierte Stoffe eine physiologische Einwirkung auf den mütterlichen Organismus ausüben. So hat man ihnen auch eine Bedeutung in der viel erörterten Frage nach den Ursachen des Geburtseintritts zugeschrieben:

Veranlaßt durch Beobachtungen von Sauerbruch und Heyde 124), die bei Experimenten mit Parabiosetieren Anhaltspunkte dafür gewonnen hatten, daß am Ende der Schwangerschaft wehenerregende chemische Substanzen auftreten,*) hat von der Heide 125) Schwangeren fetales Serum eingespritzt und gefunden, daß danach Wehen einsetzen. Daraus schließt er, daß fetales Serum als wehenerregendes Mittel wirkt.

Normalerweise käme, meint der Autor, „die Geburt dadurch zustande, daß allmählich fetale Stoffe in den mütterlichen Kreislauf übergehen und dort zur Bildung von Antikörpern", die von der Heide

*) Schon vorher hatte Morpurgo 124a) beobachtet, daß ein mit einem trächtigen Weibchen parabiotisch verbundenes Männchen unmittelbar nach der Geburt „außerordentlich abgeschlagen" war, während das Weibchen ganz munter blieb. Morpurgo meinte, daß sich dies „mit besonderen, dem weiblichen Geschlecht eigenen Mechanismen der Kompensation der raschen Blutdruckerniedrigung nach der plötzlichen Verminderung des Bauchhöhleninhaltes bei der Geburt erklären läßt."

124) *Sauerbruch* u. *Heyde,* Untersuch. ü. die Ursachen des Geburtseintritts. Münch. med. Woch. 1910 Nr. 50. — 124a) *Morpurgo,* Ue. Parabiose bei der weißen Ratte. Verh. deutsch. pathol. Gesellsch. 13. Tagung 1909, S. 150. — 125) *v. d. Heide,* Experimentell-biologische Untersuch. ü. den Geburtseintritt. Münch. med. Woch. 1911, Nr. 32.

„Geburtsstoffe“ nennt, „Veranlassung geben. Gegen Ende der Schwangerschaft gehen dann diese fetalen Stoffe in überreichlicher Menge in das Blut der Mutter über“.

Dabei faßt von der Heide, ähnlich wie es auch Sauerbruch und Heyde (l. c. 124) getan hatten, die Geburt als einen anaphylaktischen Vorgang auf und sieht das fetale Serum als das für die Mutter körperfremde Serum an, gegen welches sich bei ihr Ueberempfindlichkeit einstellt.

Uebrigens wollten Sauerbruch und Heyde (l. c. 124) in diesem Falle nicht von „Hormonen“ (im Sinne von Starling) reden; denn nach der Auffassung von Starling haben die Hormone „mit Toxinen nichts zu tun“. In ihren Versuchen an Parabiosetieren aber zeigte sich eine ausgesprochene Giftwirkung der Geburtsstoffe auf den nicht graviden Partner des gebärenden Tieres.

Im Gegensatz zu von der Heide ist dann Esch 126) auf Grund eigener Versuche zu dem Resultat gelangt, daß „eine Ueberempfindlichkeit der Mutter, bedingt durch das Kind während des intrauterinen Lebens, einstweilen nicht nachzuweisen ist“, und in Uebereinstimmung mit Esch 127) möchten auch wir von der Heide's Versuche vorläufig nicht für hinreichend erachten, um seine Hypothese über die Ursachen des Geburtseintrittes zu stützen.

Zur Entscheidung der hier noch schwebenden Fragen scheinen weitere Experimente an Parabiosetieren sehr erwünscht. —

γ) Ein weiterer an dieser Stelle zu besprechender Punkt betrifft Veränderungen des mütterlichen Blutes, die man auf die Wirkung fetaler Stoffe zurückgeführt hat:

Wir nennen in dieser Hinsicht in erster Linie die heute im Vordergrund des Interesses stehenden Untersuchungen Abderhalden's über „Schutzfermente“.

Durch seine Forschungen hat Abderhalden auf einem neuen Wege Anhaltspunkte dafür gewonnen, daß während der Schwangerschaft vom Fetus oder der fetalen Plazenta produzierte Stoffe in den mütterlichen Kreislauf gelangen. Ueber die Grundlagen dieser Untersuchungen sei in Kürze folgendes bemerkt:

Kommen in einen tierischen Organismus blutfremde Substanzen, so vermag, wie Abderhalden (l. c. 17 a) zeigte, sich der Körper gegen das Eindringen dieses Materials mit Erfolg zu wehren. Der Organismus sendet, sagt Abderhalden, „Leukocyten aus, die an das Blut diejenigen Fermente abgeben, welche imstande sind, das blutfremde Material abzubauen“. „Wir können diese Fermente als Schutzfermente ansprechen. Sie nehmen den fremden Stoffen ihre Eigenart — sie nivellieren gewissermaßen alles.“

Dringen nun in der Schwangerschaft, sei es durch den Zerfall losgerissener, in den Kreislauf verschleppter Plazentarzellen, sei es durch die Abgabe von der Plazenta sezernierter Stoffe oder durch den Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht blutfremde Substanzen in das mütterliche Blut, so ist dementsprechend anzunehmen,

---

126) *P. Esch*, Bewirkt das Kind während des intrauterinen Lebens eine Ueberempfindlichkeit bei der Mutter? Zbl. Bakteriol. 64, 13 1. Abt. Originale (1912). — 127) *P. Esch*, Ist die Geburt als ein anaphylaktischer Vorgang aufzufassen? Biol. Untersuchungen. Münch. med. Woch. 1912, Nr. 2.

daß im mütterlichen Blute Schutzfermente gegen die fetalen Produkte entstehen.*)

Abderhalden vermochte nun in Gemeinschaft mit Kiutsi **128)** in der Tat den direkten Nachweis zu führen, daß das Blut Schwangerer, im Gegensatz zu dem Nichtgravider, Schutzfermenten entsprechende Substanzen enthält, und auf diese Tatsache hin hat Abderhalden eine Methode der Schwangerschaftsdiagnose begründet. Diese Diagnose stützt sich darauf, daß das „Serum von nicht schwangeren Individuen Plazentaeiweiß und -pepton nicht abbaut, während man bei der Einwirkung von Serum Schwangerer auf Plazentaeiweiß Peptone erhält, die sich leicht mittels der Biuretprobe nachweisen lassen". Die erhaltenen Resultate zeigen, nach Abderhalden, „daß das Blut Schwangerer auf blutfremde Stoffe eingestellt ist".

I. Veit **129)** sieht schon heute den Wert der Abderhalden'schen Methode darin, daß man mit ihrer Hilfe mit einer an Gewißheit grenzenden Wahrscheinlichkeit das Vorhandensein eines Schwangerschaftsproduktes im Uterus nachweisen kann, sowie darin, daß man bei Vorhandensein eines Adnextumors bestimmt sagen kann, ob es sich um ein Produkt einer Entzündung oder eine extrauterine Gravidität handelt. Henkel **130)** hat in seiner Klinik die Prüfung nach Abderhalden etwa 40 mal vorgenommen und noch keine Fehldiagnose gehabt.

Indessen bedarf die Frage, wie sich Nichtschwangere, die sich unter pathologischen Verhältnissen befinden, insbesondere wie sich Patientinnen mit Blastomen und mit entzündlichen Erkrankungen der Adnexe verhalten, doch noch der weiteren Prüfung, ehe man zu einem abschließenden Urteil über den diagnostischen Wert der Methode für die Praxis — besonders hinsichtlich der Extrauteringravidität — gelangen kann (siehe Abderhalden **131)**, A. Mayer **131a)**, Engelhorn **131b)** und Polano **132)**). Auch darf man, wie Polano **132)** hervorhebt, „diese Reaktionen nicht, wie bisher angenommen, als eine ausgesprochen ‚plazentare' bezeichnen, da alle fetalen Organe drüsiger und nicht drüsiger Natur, ebenso wie Fruchtwasser und fetales Serum mit Schwangerschaftsserum kombi-

*) Abderhalden (l. c. 17a) sagt: „Nach Schmorl und Veit werden schon während der Schwangerschaft Zellen des Chorions abgerissen und in die Blutbahn verschleppt. Vielleicht werden auch noch andere Zellen der kompliziert gebauten Plazenta und ferner auch Stoffe nicht so grober Natur aus zerfallenden Zellen an das Blut abgegeben. Vielleicht liefert auch der Stoffaustausch zwischen Fetus und Mutter blutfremdes Material. All diese Stoffe werden in der Blutbahn der Mutter rasch durch bestimmte Fermente, die man beim nichtschwangeren Organismus nicht nachweisen kann, abgebaut".

128) *Abderhalden* u. *Kiutsi,* Biol. Untersuchungen ü. Schwangerschaft. Die Diagnose der Schwangerschaft, mittels der optischen Methode u. dem Dialysierverfahren. Zs. physiol. Chemie 77, 249 (1912). — **129)** *J. Veit,* Bewertung u. Verwertung der Serodiagnostik der Schwangerschaft. Zs. Geburtsh. u. Gynäk. 72, 463 (1912). (Zit. n. Ref. Zbl. Gynäk. **1913**, S. 108.) — **130)** *Henkel,* Zur biologischen Diagnose der Schwangerschaft. Arch. Gynäk. 99, H. 1 (1913). — **131)** *Abderhalden,* Zur Frage der Spezifizität v. Schutzfermenten. Münch. med. Woch. **1913**, Nr. 9. — **131a)** *A. Mayer,* Ue. die Abderhalden'sche Schwangerschaftsreakt. bei Extrauteringravid. Mon.-Schr. Geburtsh. u. Gyn. 37, 366 (1913). — **131b)** *Engelhorn,* Zur biolog. Diagnose der Schwangerschaft. Münch. med. Wschr. **1913**, Nr. 11. — **132)** *Polano,* Demonstration zur biolog. Schwangerschaftsdiagnose nach Abderhalden. Berliner klin. Woch. **1913**, 521.

niert, diese Reaktion geben. Dieser Umstand ist wichtig, da alle theoretischen Spekulationen, die verschleppte Plazentarelemente als Quelle dieser Serumreaktion ansprechen, unsicher werden. Ebensogut müßten ausgeschiedene Stoffwechselprodukte des Fetus, die durch die Plazenta hindurchgehen, als Quelle der mütterlichen Serumveränderung angesprochen werden."

Jedenfalls aber scheinen, nach den bisherigen Ergebnissen, Abderhalden's Feststellungen einen neuen Beweis für die Einwirkung von Stoffwechselprodukten der Frucht auf den mütterlichen Organismus zu erbringen. Inwieweit die hier in Betracht kommenden Stoffwechselprodukte als „Hormone" aufgefaßt werden dürfen, muß allerdings — ebenso wie bei den schon erwähnten „Geburtsstoffen" (siehe oben Seite 48) — noch dahingestellt bleiben.

Eine sonstige hier zu erwähnende Veränderung des mütterlichen Blutes betrifft den Antitrypsingehalt:

Untersuchungen von Becker **133)** zufolge ist nämlich der Antitrypsingehalt des mütterlichen Blutes während der Geburt und Untersuchungen von von der Heide und Krösing **134)** zufolge auch während der Schwangerschaft vermehrt. Henkel (l. c. 130) meint, „daß fetale Elemente, eingedrungen in den mütterlichen Kreislauf, im Blute eine entsprechende Reaktion auslösen, welche zur Vermehrung des Antitrypsingehaltes führt". —

δ) Von großer theoretischer sowohl wie praktischer Bedeutung ist die Tatsache des Eindringens fetaler Stoffe in den mütterlichen Organismus in der Lehre von den Schwangerschaftstoxikosen:

Es würde zu weit führen, auf dieses Gebiet der Pathologie hier auch nur mit einiger Ausführlichkeit einzugehen. Nur der wichtigsten und am besten studierten unter den Schwangerschaftstoxikosen, der Eklampsie, wollen wir wenigstens mit einigen Worten gedenken:

Eine Reihe neuerer Theorien, die sich hauptsächlich an die Arbeit von Scholten und Veit (l. c. 119) anschlossen, führen die Eklampsie auf eine Vergiftung des mütterlichen Körpers mit Stoffen zurück, die, nach der Ansicht der einen, von der Plazenta produziert werden, nach anderer Ansicht von der Mutter als Antikörper gegen die das mütterliche Blut überschwemmenden Plazentarstoffe gebildet werden.

Es gehören hierher, wie Bumm **135)** sagt, im wesentlichen drei Theorien, und es sei gestattet, diese Theorien in der kurzen und prägnanten Darstellung, die Bumm in seinem Lehrbuch gibt, anzuführen:

„J. Veit", sagt Bumm, „glaubt an der Hand von Tierexperimenten, die er mit R. Scholten zusammen ausführte, nachweisen zu können, daß die im Uebermaß aus der Plazenta in die mütterlichen Blutbahnen eingeschleppten Syncytialelemente vergiftend wirken. Ascoli stellt sich den Vorgang schon komplizierter vor, indem er annimmt, daß die im Ueberschuß sich bildenden, gegen die deportierten

---

133) *Becker,* Der Antitrypsingehalt des Blutes in der Gynäkologie. Münch. med. Woch. 1909, Nr. 27. — **134)** *v. d. Heide* u. *Krösing,* Die Bedeutung der Antitrypsinbestimmung in der Gynäkologie. Zs. Geburtsh. u. Gynäk. 67, 113 (1910). — **135)** *E. Bumm,* Lehrb. der Geburtshilfe. 4. Aufl. 1907.

Syncytialelemente gerichteten Antikörper — die Syncytiolysine — als die eigentlichen Giftträger anzusehen sind. Und schließlich hat Weichardt die Ansicht aufgestellt und durch Experimente gestützt, daß nicht die Plazentarelemente und auch nicht die Syncytiolysine die Ursache der Vergiftung sind, sondern daß nach der Deportation von Syncytialzellen stets im Organismus ein Syncytiolysin entsteht, daß dieses die Syncytialzellen löst und daß bei der Lösung ein Gift, das Syncytiotoxin, frei wird. Gewöhnlich wird nun dieses Syncytiotoxin durch entsprechende Antikörper neutralisiert. Fällt dagegen diese Neutralisation (aus noch unbekannten Gründen) fort, dann kommt es zur Vergiftung des Organismus und zur Eklampsie".

Hinsichtlich der Begründung und Kritik dieser und anderer Theorien über die Aetiologie der Eklampsie und hinsichtlich der vielfachen Streitfragen, die noch bestehen, muß hier auf die Spezialarbeiten verwiesen werden. —

ε) Wir wollen diesen Teil unseres Aufsatzes nicht schließen, ohne auf die wichtigen Forschungen über die „äußere und innere Sekretion" des Organismus die Goldmann **136)** mittelst der „vitalen Färbung" angestellt hat, wenigstens noch hinzuweisen; denn die Resultate, zu denen Goldmann hinsichtlich der Ernährung des Fetus gelangte, sind für die uns hier beschäftigenden Fragen jedenfalls von großem Interesse. Goldmann vermochte nämlich u. a. zu zeigen, daß „der fetale Entwicklungsvorgang", ganz allgemein ausgedrückt, „einen funktionellen Reiz" sowohl zur Glykogen- wie zur Fettbildung im mütterlichen Organismus auslöst, und daß er „zugleich im Uterus ein Zentrum" schafft, in welches das Glykogen und das Fett auf dem Wege der mütterlichen Blutbahn angezogen wird.

IV. Fetale Hormone in ihren Beziehungen zur Geschwulstlehre.

Es bleibt nun noch, einiger Erfahrungen zu gedenken, die eine Brücke schlagen zwischen dem Kapitel der fetalen Hormone und der modernen Geschwulstlehre, und zwar handelt es sich um dreierlei:

1. um Hormonwirkungen von Blastomen, die **embryonales** Gewebe enthalten, auf den Geschwulstträger,
2. um Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Teilen solcher Blastome,
3. um chemische Einflüsse einer bei der Geschwulstträgerin bestehenden Schwangerschaft auf das Blastom.

ad 1.) Askanazy **137)** hat gefunden, daß bei Individuen, bei denen ein Teratom der Zirbeldrüse vorhanden ist, eine vorzeitige Pubertätsentwicklung eintreten kann.

---

136) *Goldmann,* Neue Unt. über die äußere u. inn. Sekretion des gesunden u. kranken Org. im Lichte der vitalen Färbung. Tübingen 1912. — **137)** *Askanazy,* Teratom u. Chorionepitheliom der Zirbel. Verhandl. deutsch. pathol. Ges. in Stuttgart **1906.**

Der Autor vertritt die Ansicht, daß ein embryonales Teratom als „eine Art Pseudoschwangerschaft“ aufzufassen ist. „Es entwickelt sich“, sagt er, „meist im extrauterinen Leben aus einem eiwertigen Keim ein pathologisch gestalteter Organismus aus embryonalem Gewebe im Leibe eines anderen Organismus“.

Gestützt auf die Ergebnisse der oben erwähnten Untersuchungen von Starling und Lane-Claypon über die Einwirkung fetaler Extrakte auf den mütterlichen Organismus, nimmt nun Askanazy an, daß eine ähnliche Einwirkung wie in der Gravidität durch die Frucht auch durch ein embryonales Blastom herbeigeführt werden könne, schiebt sich doch hier, sagt er, „zwischen das Produkt des fetalen Gewebes und den Organismus des Trägers nicht einmal eine die Zirkulation streng scheidende Plazenta“.

Die von dem embryonalen Teratom an ihren Träger abgegebenen Hormone führen dann, nach Askanazy, durch ihren Einfluß auf die Sexualcharaktere die vorzeitige Pubertätsentwicklung herbei.

ad 2.) E. Schwalbe[138]) hat die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, welchen Wert es für unsere Erkenntnis hat, beim Studium „dysontogenetischer Tumoren“ entwicklungsmechanische Gesichtspunkte zu berücksichtigen, und er hat dabei klargelegt, daß die Entwicklung dieser Geschwülste „durchaus nach denselben Regeln beurteilt werden muß, wie das embryonale Wachstum“.

Was nun die entwicklungsmechanische Differenzierung der embryonalen Teratoide anbetrifft, so ist E. Schwalbe bei seinen Forschungen zu der Ansicht gelangt, daß „das einzelne Teratoid als ‚System‘ betrachtet“, sich „wesentlich unter Selbstdifferenzierung“ ausbildet, daß „die einzelnen Gewebe im Teratoid“ aber „zueinander in verschieden nahen Wechselbeziehungen“ stehen.*)

Bei dem Studium dieser Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Teilen der Teratoide wird es förderlich sein, in Zukunft ganz besonders auf das Vorkommen etwaiger innersekretorischer Drüsenanlagen in den Teratoiden zu achten. Derartige Beobachtungen könnten möglicherweise nicht nur für das Verständnis der Organisation dieser Geschwülste, sondern auch für die weitere Klärung einer Reihe der in der vorliegenden Arbeit behandelten Fragen der normalen Biologie von Wert sein.

ad 3.) Wenn nun aber auch, wie soeben gesagt, die experimentell erzeugten Teratoide und wohl auch noch andere Blastome sich im wesentlichen durch Selbstdifferenzierung entwickeln, so schließt das natürlich nicht aus, daß immerhin auch die äußeren Bedingungen, unter denen sich eine Geschwulst in ihrem Träger befindet, auf das Wachstum der Geschwulst einwirken können.

---

*) Hinsichtlich der Begriffe „Selbstdifferenzierung“ und „abhängige Differenzierung“ siehe oben Seite 453.

138) *Ernst Schwalbe,* Ue. Selbstdifferenzierung u. abhängige Differenzierung der Gewebe in experiment. Teratoiden. Arch. Entwicklungsmech. 30, Tl. 1, S. 224 (1910).

Die Frage nach etwaigen chemischen Stoffen, die in dieser Richtung die Tumoren innerhalb des Organismus ihres Trägers beeinflussen, ist nicht allein in theoretischer Hinsicht sondern ganz besonders auch im Hinblick auf unsere therapeutischen Bestrebungen von Wichtigkeit.

Soweit es sich um unser Thema handelt, ist es nun bemerkenswert, daß gerade die Schwangerschaft auf das Wachstum einzelner Geschwülste von spezifischem Einfluß zu sein scheint, wenigstens hat Haaland 139) beobachtet, daß die Gravidität sehr oft einen hemmenden Einfluß auf das Wachstum von Tumoren besitzt. Andererseits ist Askanazy 140) wiederholt bei schwangeren Tieren die schnelle Entwicklung und Größe der experimentell erzeugten Teratoide aufgefallen; eine ähnliche Erfahrung, wie der letztere Autor, haben auch Friedemann, Zimmermann und E. Schwalbe 141) bei ihren Teratoidexperimenten gemacht. Büttner 142) weist auf die klinische Erfahrung hin, daß unter den Eierstockstumoren Dermoidkystome viel häufiger, als man, ihrem Prozentsatz unter den Ovarialtumoren im allgemeinen nach, erwarten sollte, ein Geburtshindernis bilden, und er hält es für denkbar, daß der Schwangerschaftsreiz die Blastomeren zur Auskeimung bringt, die sonst unentwickelt liegen geblieben wären.

Auch Goldmann (l. c. 135) sagt gelegentlich seiner schon erwähnten Untersuchungen, daß neuere Erfahrungen der experimentellen Geschwulstforschung uns mit der wichtigen Tatsache vertraut gemacht haben, „daß eine ausgesprochene Beeinflussung des Geschwulstwachstums durch die Gravidität erfolgt, entweder in dem Sinne, daß temporärer Wachstumsstillstand frisch geimpfter Geschwülste während der Gravidität erfolgt, oder daß sogar ein verstärktes Wachstum eintreten kann."

Wie sich diese Befunde erklären lassen, scheint allerdings noch zweifelhaft:

Haaland 136) hat seine Beobachtung, den Ehrlich'schen Ansichten entsprechend, durch die Annahme gedeutet, daß die Embryonen bei ihrer Entwicklung im Körper der Mutter die Nährstoffe in großer Menge beschlagnahmen, dem Tumor also entziehen und sein Wachstum dadurch hemmen. Aehnlich meint Goldmann, daß „Fetus und maligne Neubildung zum mindesten ähnliche ‚Wuchsstoffe' aus dem Muttertier extrahieren".

Jedenfalls wird man aber auch an die Möglichkeit zu denken haben, daß während der Gravidität im Blute kreisende chemische Stoffe, die direkt oder indirekt von der Frucht erzeugt sind, das Wachstum des Blastoms in spezifischer Weise beeinflussen könnten.

---

139) *Haaland,* Beobachtungen ü. natürliche Geschwulstresistenz bei Mäusen. Berl. klin. Woch. 1907, Nr. 23. — 140) *Askanazy,* Die Teratome nach ihrem Bau, ihrem Verlauf, ihrer Genese u. im Vergleich zum experiment. Teratoid. Verhandl. deutsch. pathol. Ges. 11. Tagung 1907. — 141) *Friedemann, Zimmermann* u. *E. Schwalbe,* Neue Teratoidversuche. Sitz.-Ber. u. Abhandl. naturforsch. Ges. zu Rostock. II, 169 (1910). 142) *Büttner,* Ueb. die Behandl. der durch Ovarialtumoren hervorgerufenen Geburtshindernisse. Korrespondenzbl. Mecklenburg. Aerztevereinsbund. 1913, Nr. 343.

Schlußbemerkung.

Damit haben wir den Versuch gemacht, das biologisch wichtige Gebiet der fetalen Hormone zu durchwandern, und mußten dabei einsehen, daß wir hier vielfach noch ein unerforschtes Land vor uns haben, durch das man mit Hilfe von Hypothesen nur die ersten unsicheren Pfade gebahnt hat; aber diese Hypothesen werden voraussichtlich zu weiteren Fragestellungen und zu neuen Erkenntnissen führen.

Innerhalb der Lehre von den Korrelationen der Teile untereinander während der Entwicklung bedeutet die Lehre von den Hormonen nur ein einzelnes Kapitel; aber selbst dieses eine Kapitel, für sich betrachtet, stellt uns noch Probleme in unübersehbarer Fülle vor Augen, und staunend und bewundernd ahnen wir vorläufig wohl nur, wenn wir die verschlungenen Fäden der organischen Entwicklung zu entwirren suchen, was Goethe seinen Faust erblicken ließ, als dieser das Zeichen des Makrokosmos aufschlug:

„Wie alles sich zum Ganzen webt,
Eins in dem andern wirkt und lebt!“

G. Pätzsche Buchdr. Lippert & Co. G. m. b. H., Naumburg a. d. S.

G. Pätz'sche Buchdruckerei Lippert & Co. G. m. b. H.
Naumburg a. d. S.